

**Der extrahepatische Androgenstoffwechsel
des Menschen**

(Eine Literaturübersicht)

Edeltraud Thomas

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554611_0013

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität
München

Kom. Direktor: Professor Dr. H.J. K a r l

Der
extrahepatische
Androgenstoffwechsel
des Menschen.

(Eine Literaturübersicht)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Edeltraud Thomas
aus
München

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H.J. KARL

Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 3.10.1978



gewidmet

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A. <u>EINLEITUNG:</u>	
I. Begriff: Sekretion und Produktion	1
II. Intrahepatischer Stoffwechsel der Androgene	2
1) 17 - Keto - Weg	
2) 17 - Hydroxy - Weg	
B. <u>HAUPTTEIL:</u>	
I. Androgenmetabolismus in den Steroidhormon sezernierenden Organen:	
1) Testis	6
2) Ovar	10
3) Nebenniere	13
II. Androgenmetabolismus in den Androgenerfolgsorganen:	
1) Haut und Hautanhangsgebilde	
a) Haut als Gesamtorgan	16
b) Haarfollikel	28
c) Haut und Haarfollikel bei Kahlheit, Hirsutismus, Akne und Chromosomenanomalien	32
2) Prostata, Prostataadenomyomatose und Prostatatacarcinom	37
3) Epididymis	47
III. Androgenmetabolismus in anderen Organen einschließlich Neubildungen:	
1) Mamma	48
2) Glandula thyreoidea	51
3) Glandula submandibularis	52
4) Thymus	53
5) Lunge	54
6) Niere	56

IV. Androgenmetabolismus in Geweben:

1) Bindegewebe	57
2) Fettgewebe	59
3) Quergestreifte Muskulatur	61
4) Nervengewebe	62
5) Blut	64

V. Androgenmetabolismus beim Pseudohermaphroditismus masculinus:

1) Syndrom des 5 α - Reduktase - Defektes	66
2) Syndrom der testikulären Feminisierung	67

C. Diskussion:

69

D. Zusammenfassung:

81

E. Literaturverzeichnis

84

E i n l e i t u n g.

Die männlichen Geschlechtshormone, Androgene genannt, Δ^4 -Androstendion, Dehydroepiandrosteron und Dehydroepiandrosteronsulfat, werden von den Gonaden und der Nebennierenrinde *se-ze-r-n-i-e-r-t* (Abb. 1: KARL, 119). Die Testes des erwachsenen Mannes sezernieren täglich 5 - 10 mg Testosteron. Bei der Frau liegt die Sekretionsrate für Testosteron bei 0,1 mg/Tag. Die Sekretionsrate für Δ^4 -Androstendion beträgt beim erwachsenen Mann 1 - 2 mg/Tag, bei der Frau das Doppelte (HORTON et al., 102).

Zusätzlich werden die Androgene durch periphere metabolische Conversion anderer Steroide und durch Interconversion außerhalb des Testis *pro-du-z-i-e-r-t* (BAULIEU, 28). So produziert auch die Leber Testosteron und zwar durch Interconversion aus Δ^4 -Androstendion, Dehydroepiandrosteron und Dehydroepiandrosteronsulfat (Abb. 1).

Die so entstandenen Androgene werden rasch wieder inaktiviert. Hauptort der Inaktivierung ist die Leber (SWEAT et al., 223). Hier werden etwa 65% des im Blut befindlichen Testosterons metabolisiert. Auch fast das ganze in der Leber aus den Vorstufen Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat und Δ^4 -Androstendion produzierte Testosteron wird in diesem Organ wieder metabolisiert (28). Die entstehenden Metabolite Androsteron und Aetiocholanolon werden nach Konjugation mit Glucuronsäure oder Veresterung mit Sulfat im Urin z.B. als Dehydroepiandrosteron-Sulfat oder -Glucuronid bzw. Aetiocholanolon-, Androsteron- und Testosteron-Glucuronid ausgeschieden (Abb. 1).

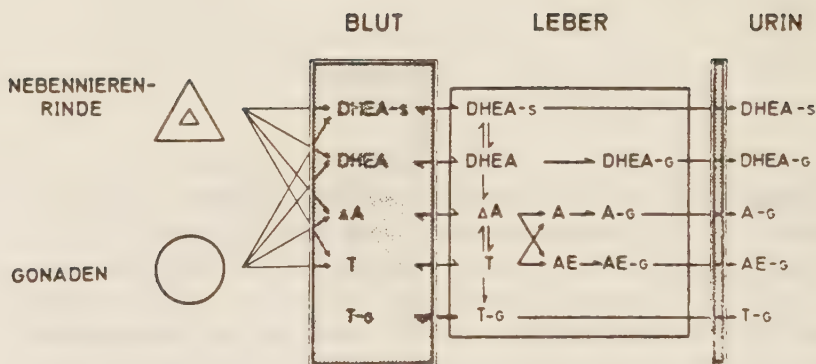


Abb. 1: Sekretion, Produktion, Metabolismus und Ausscheidung der Androgene (KARL, 119).

Betrachten wir den intrahepatischen Androgenstoffwechsel näher: Die Steroidhormone werden in der Leber über den 17-Keto-Stoffwechselweg (HÜBENER und STAIB, 103) und den 17-Hydroxystoffwechselweg (BAULIEU und MAUVAIS-JARVIS, 23 und 24) metabolisiert (Abb. 2). Beim 17 - K e t o w e g (linke Hälfte der Abb. 2) wird die 17 β -Hydroxygruppe des Hormons durch die 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase unter Beteiligung von NADP^+ bzw. NAD^+ zur 17-Ketogruppe oxydiert. Die C_4 -Doppelbindung im Ring A des so gebildeten Androst-4-en-3,17-dion wird durch zwei NADP^+ abhängige Reduktasen reduziert. Es entstehen zwei stereoisomere Dihydroderivate, das 5 α - und das 5 β -Androstan-3, 17-dion. Im folgenden Schritt wird die Ketogruppe am C_3 durch die 3 α - bzw. die 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zum sekundären Alkohol reduziert. Es entstehen hauptsächlich die Tetrahydrometabolite Androsteron und Ätiocholanolon, die wichtigsten im menschlichen Harn nachweisbaren Testosteronmetabolite (103).

Beim 17- H y d r o x y - Stoffwechselweg (rechte Hälfte der Abb. 2) bleibt die 17 β - Hydroxylgruppe erhalten, nur der Ring

A wird verändert. Hierbei entstehen 5α - und 5β -Dihydrotestosteron und die epimeren 3, 17-Diole der 5α - und 5β -Androstanreihe (STAIB, 220). Die Enzyme, die diese Reaktion katalysieren, sind die Δ^4 - 5α - und die Δ^4 - 5β -Reduktase bzw. die 3α - und 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase. Die Δ^4 - 5α - und die Δ^4 - 5β -Reduktase benötigen NADPH als Cofaktor (220). Die Reaktionen sind irreversibel und lassen sich auch in Gegenwart großer Mengen NADP^+ nicht umkehren. Die 5α -Reduktasen sind in den Mikrosomen, die 5β -Reduktasen im Cytoplasma der Leberzelle lokalisiert (220). Die 3α - und die 3β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase benötigt NAD^+ oder NADP^+ als Cofaktor (HÜBENER und STAIB, 103).

Die entstandenen Testosteronmetabolite werden anschließend an den Hydroxylgruppen an C_3 und C_{17} mit Glucuronsäure konjugiert oder mit Schwefelsäure verestert (103), wieder in das Blut abgegeben und schließlich mit dem Urin ausgeschieden (Abb. 1, KARL, 119). Bei diesen chemischen Reaktionen sind als Enzyme Glucuronyltransferasen und Sulfokinasen beteiligt (GOWER, 88).

Schon lange ist bekannt, daß auch andere Gewebe solche Enzymsysteme besitzen, wie sie in der Leber vorhanden sind und hier den Metabolismus der Androgene ermöglichen. Bereits 1954 konnte WOTIZ (244) nachweisen, daß menschliches Prostatagewebe Testosteron metabolisiert. Es gelang Δ^4 -Androstendion als einen der Metabolite zu identifizieren. Wie BREUER (41), bediente sich WOTIZ dabei der Papierchromatografie. In der Folge brachte die Anwendung radioaktiver mit H^3 oder C^{14} markierter Androgene große Fortschritte. Bald konnte die Frage, ob diese Reaktionen nicht durch bakterielle Contamination vorgetäuscht seien, verneint werden.

- Daß Bakterien Steroide metabolisieren können war lange bekannt. Schon 1938 hatten MAMOLI und Mitarbeiter nachgewiesen, daß Mikroben Doppelbindungen und Ketogruppen natürlich vorkommender Steroide, darunter Testosteron, reduzieren bzw. Alkoholgruppen oxidieren können. Insbesondere wiesen MAMOLI und SCHRAMM 1938 die Umwandlung von Testosteron in 17β -Hydroxy- 5α -Androstan-3-on durch putrefizierende Bakterien nach (zit. n. DORFMAN und UNGAR, 58). -

In den zwei Jahren seit WOTIZ (244) den Metabolismus von Testosteron in der menschlichen Prostata nachweisen konnte, haben sich viele Forscher mit dem extrahepatischen Androgenstoffwechsel beschäftigt. Was machte ihn so interessant? Zum einen erhob sich die Frage, ob sich der Androgenmetabolismus in den sog. Erfolgsorganen, Haut und Haarfollikel, sowie Prostata von dem Metabolismus in den übrigen Organen und Geweben unterscheidet. Zum anderen war es die Tatsache, daß, wie sich bald zeigte, dieser Metabolismus nicht nur ein Abbau zu schwächer androgen wirkenden Produkten oder eine Inaktivierung ist, sondern, daß sogar Metabolite entstehen können, die eine stärkere Androgenwirkung haben als die Ausgangsstoffe.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine zusammenfassende und vergleichende Darstellung der heute vorliegenden Ergebnisse des Schrifttums über den extrahepatischen Androgenmetabolismus des Menschen und die Erörterung der Bedeutung dieser Ergebnisse.

Hauptteil:

I. Androgenmetabolismus in den Steroidhormon sezernierenden Organen:

TESTIS:

Der Testis produziert nicht nur Androgene aus Vorstufen und sezerniert diese dann ins Blut. Er besitzt auch Enzymsysteme, die es ermöglichen, diese Hormone wieder zu metabolisieren. Eine Reihe von in vitro Untersuchungen über den Androgenstoffwechsel in Testis liegen vor:

A. Metabolismus von Testosteron:

Die meisten Untersucher gingen vom Testosteron aus: BELL (31), BREUER (41), DIXON (57), JAFFE (110), KELCH (124), PAYNE (171), RIVAROLA (186, 187), ROSE (191), SAVARD (203), SIITERI und WILSON (217), TAKENAKA (225) und SCHINDLER (205). Dabei wurden als Metabolite identifiziert:

Δ^4 -Androstendion (31,41,57,124,186,187),

Androsteron (203),

5α -Androstan - 3 β , 17 β - diol (186, 187, 191),

5α -Dihydrotestosteron (186 - hier als Hauptprodukt neben

5α -Androstan 3 α , 17 β -diol bei Inkubation von Testosteron mit isolierten Tubuli seminiferi von Erwachsenen, 187 - hier ebenfalls als Hauptprodukt neben 5α -Androstan 3 α , 17 β -diol bei Inkubation mit Tubuli seminiferi und ganzem Hodengewebe, 191 - hier wurde Testisgewebe von 24 bis 84 Jahre alten Patienten untersucht, 205 - hier fetaler Testis, 225).

Im Gegensatz zu SCHINDLER (205) fanden KELCH et al. (124) und SIITERI und WILSON (217), keine 5α -Reduktion von Testosteron durch foetales Testisgewebe.

11 β - Hydroxytestosteron (203),

11 β - Hydroxyandrostendion (203),

Testosteronsulfat (57 - normales Testisgewebe des Erwachsenen.)

Im f o e t a l e n Testisgewebe findet
k e i n e Sulfurylierung von Testosteron
statt, im Gegensatz auch zur f o e t a l e n
Nebenniere (110). Die im f o e t a l e n
Testis gefundene Sulfokinase ist wohl spezi-
fisch für 3 β -Hydroxysterioide.

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

Bei der Inkubation von Testisgewebe mit Δ^4 -Androstendion (BELL, 31, PAYNE et al., 171, 172) wurden als M e t a b o l i t e nachgewiesen:

Testosteron (31, 171 : bei letzterem bei Inkubation mit isolierten Tubuli seminiferi in gleichem Maße wie bei Inkubation mit Interstitiumzellen),

5 α -Dihydrotestosteron (171: Bei Inkubationen mit Tubuli seminiferi entstand 50mal mehr 5 α -DHT als bei Inkubationen mit Interstitiumzell-Suspensionen),

Androsteron (171 - Androsteron entstand nur bei Inkubation mit Interstitiumzellen, nicht bei Inkubationen mit Tubuli seminiferi),

5 α - Androstan- 3 α , 17 β -diol (171),

5 α - Androstan-3 β , 17 β -diol (171) und

Östradiol (172).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Bei Inkubation von Testisgewebe mit Dehydroepiandrosteron (DIXON et al., 57; JAFFE, 110; KAWANO, 121 und PIERREPOINT et al., 173 - feminisierender Leydigzelltumor -) wurden als M e t a b o l i t e identifiziert:

Testosteron (121),

Androstendiol (121),

Δ^5 -Androstendiol-3-Sulfat (110 - in zwei von drei Inkubationen mit foetalem Testis),

Dehydroepiandrosteron-Sulfat (57, 110 - hier wurde foetales Testisgewebe inkubiert, 173) und

Östradiol- 17 β (173 - feminisierender Leydigzelltumor -).

TESTIS BEI TESTIKULÄRER FEMINISIERUNG:

A. Metabolismus von Testosteron:

Bei Inkubation von Testisgewebe von Patientinnen mit dem Syndrom der testikulären Feminisierung mit Androgenen (BELL, 32; FRENCH et al., 79; RICHARDS, 185; RIVAROLA et al., 186; SCHINDLER, 206) fanden sich als M e t a b o l i t e von Testosteron:

Δ^4 -Androstendion (32, 185, 206),

5 α - Androstan3,17dion (185),

5 α - Androstan3 α ,17 β -diol (185),

5 α - Dihydrotestoderon (185, 186, 206),

5 α - Androstan3 β ,17 β -diol (185).

B. Metabolismus von Δ^4 - Androstendion:

Als M e t a b o l i t e wurden identifiziert:

Testosteron (206),

5 α - Dihydrotestosteron (185),

5 α - Androstandiol (185),

Östron (206).

Δ^4 -Androstendion wird im Gegensatz zu Testosteron nicht zu 5 α - Androstan-3,17-dion umgewandelt (185), so daß die Bildung der 5 α - reduzierten Steroide aus Androstendion über Testosteron erfolgt.

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Als M e t a b o l i t e von Dehydroepiandrosteron wurden identifiziert:

Δ^4 -Androstendion und
Testosteron (32).

OVAR:

Wie der Testis produziert auch das Ovar, wenn auch in weit geringerem Maße, Androgene und sezerniert diese ins Blut. Aber auch das Ovar besitzt Enzyme, die diese Hormone an Ort und Stelle wieder metabolisieren können.

Dies zeigen Arbeiten von AXELROD und GOLDZIEHER (11, 12, 13), der Gruppe um DORFMAN (16), BREUER und Mitarbeitern (41), GRIF-FITHS et al. (90), PATWARDHAN und LANTHIER (169, 170), SANDBERG und Mitarbeitern (197), SCHINDLER (205), SMITH, OFNER und VENA (218), SMITH und ZUCKERMAN (219) und der Gruppe um WOTIZ (243).

A. Metabolismus von Testosteron:

Bei Inkubationen von Ovarialgewebe mit Testosteron (11, 12, 13, 16, 41, 169, 205, 218, 219, 243) wurden als M e t a b o l i t e identifiziert:

Δ^4 -Androstendion (11, 12, 16, 41, 169),

5α -Androstandion (218),

Androsteron (218),

5α -Androstan - $3\alpha,17\beta$ - diol (218),

5α -Dihydrotestosteron (218, 205).

SCHINDLER (205) verwendete fetale Ovarien, es entstand viel weniger 5α -DHT als bei Inkubation mit fetalem Testis.

5α -Androstan - $3\beta,17\beta$ - diol (218),

Isoandrosteron (218),

Östron (11, 12, 219, 243),

Östradiol - 17β (11, 12, 16, 169, 219, 243),

Östriol (12, 219, 243).

SMITH und ZUCKERMAN fanden bei vergleichenden Untersuchungen an einem Corpus luteum-Ovar und dem zugehörigen zweiten Ovar, daß das Corpus luteum tragende Ovar mehr als 60 mal soviel Testosteron in Östrogene umwandelt als das dazugehörige andere Ovar, andererseits wird weniger Testosteron in Androstendion und 16α -hydroxylierte Derivate umgewandelt als in dem Ovar ohne Corpus luteum (219).

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

Bei Inkubationen von Gewebe normaler Ovarien (AXELROD und GOLD-ZIEHER, 13; PATWARDHAN und LANTHIER, 169) und von Gewebe polycystischer Ovarien (13) mit Δ^4 -Androstendion wurden als Metabolite nachgewiesen:

Testosteron (13, 169);

17 β - Östradiol (169).

Es zeigte sich, daß in polycystischen Ovarien die Fähigkeit zur Aromatisierung herabgesetzt ist (13).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Es liegen Untersuchungen vor mit normalem Ovargewebe von Krebspatienten, die sich der Oophorektomie unterzogen hatten. (ADAMS, 4), Studien an zwei Corpora lutea der Frühschwangerschaft (FLICKINGER et al., 77), an Gewebe eines multiloculären Granulosazell-Cystadenoms (GRIFFITHS et al., 90) und Untersuchungen an einzelnen Follikeln und Fragmenten von perifollikulärem Stroma (PATWARDHAN und LANTHIER, 169). Bei Inkubationen mit Dehydroepiandrosteron wurden als Metabolite nachgewiesen:

Δ^4 -Androstendion (90, 169),

Testosteron (90, 169),

Dehydroepiandrosteronsulfat (4: in einem von fünf normalen Ovarien),

Östron (77, 90),

Östradiol - 17 β (77, 90).

D. Metabolismus von Dehydroepiandrosteronsulfat:

Es liegen Arbeiten über Inkubationen von Dehydroepiandrosteronsulfat vor mit Gewebe eines Hiluszell-Tumors des Ovars (FAHMY et al., 65), an Follikelgewebe und Stroma von Ovarien der Corpus-luteum-Phase und der Follikelphase (PATWARDHAN und LANTHIER, 170), an Arrhenoblastomgewebe des Ovars und an Gewebe von polycystischen Ovarien (SANDBERG et al., 197).

Dabei wurden als M e t a b o l i t e nachgewiesen:

Dehydroepiandrosteron (65, 170),

Δ^4 -Androstendiol (170),

Δ^4 -Androstendion (65, 170, 197) und zwar sowohl bei Arrhenoblastomgewebe als auch bei Gewebe von polycystischen Ovarien (197),

Testosteron (65, 170 und 197 - bei 197 nur bei Arrhenoblastomgewebe, nicht bei polycystischen Ovarien),

Östron (170),

Östradiol (170)

Diese Östrogene wurden nur von Gewebe eines Ovars der Follikelphase aus Dehydroepiandrosteron-Sulfat gebildet, nicht jedoch von Gewebe eines Ovars der Corpus-luteum-Phase (170).

NEBENNIERE:

Auch die dritte Androgene produzierende und sezernierende Drüse, die Nebenniere, besitzt Enzyme, die sie befähigen, diese Hormone auch wieder zu metabolisieren.

A. Metabolismus von Testosteron:

Über den in vitro-Metabolismus des Testosterons in menschlichem Nebennierengewebe liegen Arbeiten vor von BAGGET und Mitarbeitern (15: Nebennierenrinden-Carcinom), BLAQUIER, DORFMAN und FORCHIELLI (normale Nebenniere einer 59jährigen Patientin, die sich wegen Brustkrebs der bilateralen Adrenalektomie unterziehen mußte: 36), CAMERON (normales Nebennierengewebe: 45), CHANG (Homogenate normaler Nebennieren: 52), ENGEL (Nebennieren zweier Patientinnen mit metastasierendem Mammacarcinom: 60), JAFFE und PAYNE (fetale Nebenniere: 110), LEBEAU und BAULIEU (600 Gramm schwerer Nebennieren-Tumor: 130), LIE et al. (Nebennierenadenom: 133), LISBOA und PLASSE (fetale Nebennieren: 137) und SCHINDLER et al. (ebenfalls fetale Nebennieren: 208). Dabei wurden als Metabolite identifiziert:

Δ^4 -Androstendion - 3,17 (52, 133),

Epitestosteron (17 α -Hydroxy-Androst-4en-3on) (36),

5 α -Androstandion (133),

Androsteron (133),

Androstandiol (133 - Gewebekultur von Zellen eines benignen Nebennierentumors),

5 α -Dihydrotestosteron (133 - DHT entsteht nur, wenn die Gewebekultur-Flaschen geschüttelt wurden, in nicht geschüttelten Flaschen konnte keine DHT-Bildung nachgewiesen werden - 208: fetale Nebenniere).

Ätiocholanolon (= 3 α -Hydroxy-5 β -Androstan-17-on) (133),

Adrenosteron (52),

11 β -Hydroxy- Δ^4 -Androsten 3, 17 - dion (52),

2 β -Hydroxytestosteron (137),

2 α -Hydroxytestosteron (137),

Testosteronsulfat (110 - fetale Nebenniere),

Östrogene (15, 45, 130),

11 β , 17 β - Dihydroxyandrost-4en-3on (= 11 β -Hydroxytestosteron)
(52: als Hauptprodukt), sowie

nicht näher identifizierbare polare Fraktionen (52, 133).

LIE et al. (133) fanden, daß bei Gewebekulturen, die während der Inkubation mit Testosteron geschüttelt wurden, Testosteron auf dem 17-Hydroxy-Weg abgebaut wurde. Wenn die Inkubationen jedoch ohne Rotation der Flaschen erfolgten, wurde Testosteron durch einen oxydativen Weg metabolisiert.

LIE führt den Unterschied, ob Testosteron auf reduktivem oder oxydativem Wege abgebaut wird, jedoch nicht so sehr auf die Kulturbedingungen zurück, sondern eher darauf, daß diese eine Selektion verschiedener Zelltypen bedingen als verschiedene Arten des Metabolismus in derselben Zelle.

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

AXELROD et al. (14), CAMERON und Mitarbeiter (45) und SCHINDLER et al. (208) haben den Metabolismus von Δ^4 -Androstendion in menschlichem Nebennierengewebe in vitro studiert. Als M e t a b o l i t e fanden sie:

11 β -Hydroxyandrostendion (14),

Östron (45, 208) und

Östradiol-17 β (45).

Beide Östrogene waren nur in Spuren nachweisbar (45), bei Inkubation mit fetaler Nebenniere entstand 1,97% Östron (208).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Bei Inkubationen von Dehydroepiandrosteron mit Nebennierengewebe [CAMERON et al., 45 (gemischtzelliges Nebennierenadenom); JAFFE, 110 (fetale Nebenniere); JONES et al., 117; LEBEAU und BAULIEU, 130 (Homogenate eines Nebennierentumors); MIGEON, 146 (virilisierender Nebennierentumor); WALLACE und LIEBERMAN, 234 (Homogenate eines Nebennierenrinden-Carcinoms)] wurden als M e t a b o l i t e nachgewiesen:

Dehydroepiandrosteron-Sulfat (45, 110, 130, 146, 234),

Δ^4 -Androstendion (117),

11 β -Hydroxyandrostendion (117),

Testosteron (117) und

Epitestosteron (117).

Das Dehydroepiandrosteron-Sulphokinasensystem scheint auf die Zona reticularis der Nebenniere beschränkt zu sein (45).

D. Metabolismus von Dehydroepiandrosteronsulfat:

CAMERON et al. (45) fanden, daß Nebennierengewebe in vitro Dehydroepiandrosteronsulfat in geringem Maß in Östrogene umwandelt.

Während also CAMERON et al. (45) eine, wenn auch geringe, Umwandlung von Dehydroepiandrosteronsulfat, Androstendion und Testosteron in Östrogene bei Inkubationen mit Homogenaten der Nebenniere fanden, konnten ENGEL et al. (60) bei ähnlichen Studien keinen Hinweis auf eine Aromatisierung von Androgenen durch Nebennierengewebe entdecken.

II. Androgenmetabolismus in den Androgenerfolgsorganen:

HAUT:

Die Haut ist eines der größten Organe des menschlichen Körpers. Sie steht offensichtlich unter Androgeneinfluß, besonders hinsichtlich ihrer Anhangsgebilde, der Talgdrüsen und Haarfollikel. Außerdem spielen sich an ihr Krankheiten und Erscheinungen ab, bei denen möglicherweise ein gestörter Androgenstoffwechsel die Ursache ist, so z.B. Akne, Hirsutismus und Kahlheit, oder bei der dies längere Zeit diskutiert wurde, wie bei der testikulären Feminisierung. Hinzu kommt, daß kleinere Mengen Haut leicht und für den Patienten risikolos zu gewinnen sind. So beschäftigen sich die meisten Untersuchungen über den extrahepatischen Androgenstoffwechsel mit dem Androgenstoffwechsel in der Haut und ihren Anhangsgebilden.

A. Metabolismus von Testosteron:

Den Stoffwechsel der Haut in vitro haben erforscht:

BINGHAM und SHAW (35), ENGELHARDT und KARL (63). FLAMIGNI et al. (75), GILLESPIE (83), GOMEZ und HSIA (87), die Gruppe um HAY (95, 96, 97, 98, 99, 215), HEINRICHS et al. (100), JENKINS und ASH (111, 113, 114), KELCH et al. (124), KUTENN und MAUVAIS-JARVIS (129), NORTHUTT et al. (163), REISNER und SANSONE (184, 199), RONGONE (189), ROSENFELD et al. (193), THOMAS und OAKE (231), VOIGT et al. (232), WALSH (235), WILSON und WALKER (242) und WOTIZ et al. (245), Dabei wurden Metabolite identifiziert:

Δ^4 -Androstendion (35, 63, 75, 83, 87, 96, 97, 98, 99, 111, 114, 124, 189, 215, 231, 242, 245),

5 α - Androstandion (35, 63, 75, 83, 87, 96, 97, 98, 111, 114, 124, 215, 231, 242),

Androsteron = 5 α - Androstan-3 α -ol-17-on : (35, 63, 75, 83, 87, 96, 97, 98, 111, 114, 124, 189, 215, 231, 242),

5 α - Androstandiol (35, 63, 75, 83, 96, 97, 98, 99, 231, 242),
speziell 5 α - Androstan-3 α , 17 β -diol (35, 75, 97, 98, 215) und

5 α - Androstan- 3 β , 17 β - diol (97, 98, 215),

5 α - Dihydrotestosteron (DHT) (35, 63, 75, 83, 87, 95, 96, 97, 99, 111, 113, 114, 124, 129, 163, 184, 193, 199, 215, 231, 232, 235, 242).

Kein 5 α -Dihydrotestosteron fand HEINRICHS (100) bei der Inkubation von Haut eines Patienten mit testikulärer Feminisierung trotz Zusatz adaequater Cofaktoren im Gegensatz zu JENKINS und ASH (111, 113). Ebenfalls kein 5 α -DHT fand RONGONE (189) bei der Inkubation von zerkleinerter Brusthaut eines 19-jährigen Negers mit Mamma pendulans und atrophischen Testes mit fibrotischer Hyalinisierung mit Testosteron bei Verwendung von NAD als Cofaktor.

Epiandrosteron = 5 α - Androstan - 3 β - ol - 17 - on
(35, 63, 87, 96, 97, 98, 215) und

5 β -Androstan-3 - ol- 17 - on = 3 α , 5 β -Androsteron = Ätiocholanolon (63, 97, 189).

HAY und HODGINS (98) weisen daraufhin, daß es von der Art der Versuchsbedingungen abhängt, ob 3 α - Androstandiol oder 3 β -Androstandiol bevorzugt entsteht. Sie fanden, daß bei Inkubationen mit dem Krebs-Ringer-System die Bildung von den 3 α -Hydroxysteroiden gegenüber der Bildung der 3 β -Hydroxysteroiden bevorzugt wurde, bei Inkubationen mit dem Tris-System war es jedoch umgekehrt. Es scheint, daß das Einfrieren des Gewebes für die Cryostat-Schnitte bei den Tris-Inkubationen die 3 α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase hemmt. Ferner wird die Bildung von 5 α - Androstandiol aus 5 α -Dihydrotestosteron bei langer Inkubation beschrieben (VOIGT et al., 232).

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

Einige Untersuchungen gehen gleich von Δ^4 -Androstendion aus (FLAMIGNI et al. (75), HAY und HODGINS (95, 96, 97, 98, 215), das sonst als Metabolit von Testosteron und Dehydroepiandrosteron auftritt. Als Metabolite wurden identifiziert:

5 α -Androstendion (75, 96, 97, 98, 215),

Androsteron (75, 96, 97, 98, 215),

5 α -Androstan - 3 α , 17 β -diol (75, 96, 97),

5 α -Dihydrotestosteron (75, 95, 96, 97, 98, 215),

5 α -Androstan-3 β , 17 β - diol (96, 97),

5 β -Androstanion (97) (nur in einem einzigen Experiment gefunden). Diese Verbindung wäre das logische Zwischenglied zwischen Δ^4 -Androstendion und

Ätiocholanolon (97, 98),

Epiandrosteron (96, 97, 98, 215),

Epiandrosteronsulfat (97),

Testosteron (75, 96, 97, 98, 215) und

nicht identifizierte polare Steroide (96, 98).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Über den Metabolismus von Dehydroepiandrosteron liegen Arbeiten vor von BERLINER und Mitarbeitern (34, 81), der Gruppe um MINE (44, 46), FAREIN et al. (66, 67), HAY und HODGINS (95, 96, 97, 98, 101, 215), KIM und HERMANN (126) und THOMAS und OAKE (231). Dabei wurden als M e t a b o l i t e nachgewiesen:

Δ^4 -Androstendion (34, 46, 96, 97, 98, 101, 215, 231),

5 α -Androstandion (97, 98, 101, 215, 231),

Epiandrosteron (97, 98, 101, 215),

5 α -Androstandiol (231),

5 α -Dihydrotestosteron (95, 96, 97, 98, 101, 215, 231),

Testosteron (34, 44, 81, 96, 97, 101, 215, 231),

Δ^5 -Androstendiol (34, 46, 66, 98),

Δ^5 -Androsten-3 β , 17 β -diol (81, 96, 97, 101, 215),

Δ^5 -Androsten-3 β , 17 β -diol-Sulfat (96, 97).

7 - Hydroxydehydroepiandrosteron (66),

Dehydroepiandrosteron-Sulfat (34, 67, 81, 96, 97, 101),

7 β -Hydroxydehydroepiandrosteron (66) und

7-keto-Dehydroepiandrosteron (66).

D. Metabolismus von Dehydroepiandrosteronsulfat:

Wie wir gesehen haben, wird Dehydroepiandrosteron von der Haut lebhaft zu einer Vielzahl von Metaboliten verstoffwechselt. Im Organismus zirkuliert jedoch das Dehydroepiandrosteron vorwiegend als Dehydroepiandrosteron-Sulfat (MILNE, 155). Diese Verbindung aber wird nur wenig durch die Haut metabolisiert (HAY und HODGINS, 96 und 97; HODGINS, 101; sowie KIM und HERRMANN, 126). Als M e t a b o l i t e von Dehydroepiandrosteron-Sulfat bei Inkubationen mit Haut wurden identifiziert:

Dehydroepiandrosteron (96, 97, 101, 126),

Δ^4 -Androstendion (96, 97, 101, 126),

5 α - Androstandion (96, 97, 101),

Androsteron (96, 97, 101),

5 α - Androstan-3 α , 17- β -diol (96, 97),

5 α - Dihydrotestosteron (96, 97),

Epiandrosteron (96, 97),

5 α - Androstan-3 β , 17 β -diol (96, 97),

Testosteron (96, 97, 126),

5 - Androsten-3 β , 17 β -diol (96, 97, 101),

5 - Androsten-3 β , 17 β -diol-Sulfat (96, 97, 101).

Dehydroepiandrosteron-Sulfat wird viel langsamer als Dehydroepiandrosteron metabolisiert, (weniger als 10% metabolisiert / gr Gewebe / 3 Std.). Wobei anscheinend die Umwandlungsrate von Dehydroepiandrosteron-Sulfat zu Dehydroepiandrosteron das Ausmaß des Abbaus begrenzt (101). Bis auf eine geringe Umwandlung in 5 - Androsten-3 β , 17-di-ol-Sulfat gibt es keinen Anhalt für einen aktiven direkten Metabolismus von Dehydroepiandrosteron-Sulfat in der Haut, d.h. ohne Entfernung des Sulfats.

Regionale und geschlechtsspezifische Unterschiede im Androgenmetabolismus der Haut.

Die Fähigkeit, Androgene zu metabolisieren und 5α -Dihydrotestosteron zu bilden, ist an nahezu jeder Stelle der Haut demonstriert worden, so am Skrotum, am Präputium, an Labia majora, Clitoris, Schamberg, Bein, Brust, Schenkel, Fußsohle (WILSON und WALKER, 242), Vorhaut und Haut der Leistengegend (GOMEZ und HSIA, 87), Gesichts- und Rückenhaut (SANSONE und REISNER, 199), Haut von der Beuge- und Streckseite des Unterarmes (ROSE et al., 192), Bauchhaut (THOMAS and OAKE, 231).

Die 5α -Dihydrotestosteron-Bildung ist nicht überall in diesen Hautbezirken gleich groß. An den meisten Körperstellen ist sie niedrig, in den Bereichen, wo Androgene das Wachstum bewirken, ist die 5α -Dihydrotestosteronbildung jedoch groß. Diese Bezirke wechseln in den verschiedenen Altersstufen (PRICE, 176). In der Kindheit sind es hauptsächlich die Vorhaut und das Skrotum, bzw. die Clitoris und die Labia majora (WILSON, 238; WILSON und GLOYNA, 241). In der Vorhaut steigt die 5α -Dihydrotestosteron-Bildung während der ersten drei Monate nach der Geburt an und fällt dann ständig ab, bis schließlich beim Erwachsenen die 5α -Dihydrotestosteronbildung in der Vorhaut genauso niedrig ist wie in den Geweben außerhalb des Damms (238, 241).

Ähnlich verhält sich Genitalhaut weiblicher Feten. Hier ist auch 5α -Dihydrotestosteron ein Hauptmetabolit bei Inkubationen mit Testosteron, während bei Inkubationen von Bauchhaut weiblicher Feten mit Testosteron der Hauptmetabolit Androstendion ist (FLAMIGNI et al., 75). Bei erwachsenen Frauen jedoch wird von den Labia majora bei Inkubationen mit Testosteron nur wenig mehr 5α -Dihydrotestosteron gebildet als von Bauchhaut (75).

Andererseits metabolisiert die Haut der Labien erwachsener Frauen Testosteron zu signifikant weniger 5α -Dihydrotestosteron als die Haut des Skrotums von erwachsenen Männern (FLAMIGNI, 75; GILLESPIE, 83; WILSON und WALKER, 242), während es bei Genitalhaut von männlichen und weiblichen Feten diesen Unterschied nicht gibt (FLAMIGNI et al. 75; KELCH et al., 124).

Normale Gesichtshaut bildet mehr 5α -Dihydrotestosteron aus Testosteron als normale Rückenhaut (REISNER und SANSONE, 184). Relativ große Mengen 5α -Dihydrotestosteron und 5α -Androstan- 3α , 17β -diol bildet Haut aus der Achselhöhle sowohl aus Testosteron als auch aus Androstendion (HAY und HODGINS, 97). Bei Inkubationen mit Gesichtshaut herrscht nach HAY und HODGINS (97) die Bildung der relativ inaktiven 17-Oxosteroide vor. Es werden nur geringe Mengen 5α -Dihydrotestosteron und 5α -Androstan- 3α , 17β -diol gebildet.

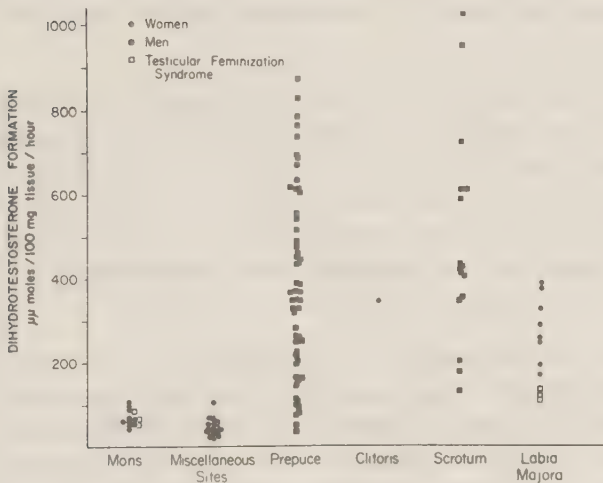


Abb. 3: Skizze nach WILSON und WALKER (242): Vergleich der DHT-Bildungsraten durch Hautschnitte von anatomisch verschiedenen Ursprungsorten normaler Männer und Frauen und von Patienten mit dem Syndrom der testikulären Feminisierung. Die Inkubationszeit betrug 3 Std. bei Haut von Mons und verschiedenen anderen Stellen und 1 Stunde bei Haut von Vorhaut, Skrotum, Clitoris und Labia majora.

Wo in der Haut spielt sich der Androgen- stoffwechsel ab?

Die Haut stellt zusammen mit ihren Anhangsgebilden ein komplexes Gebilde dar. Die Frage, wo nun der eigentliche Ort des Androgenstoffwechsels in der Haut ist, wird von BERLINER et al. (34, 81), ENGELHARDT (61) und MILNE (155) diskutiert.

In Anbetracht der histochemischen Lokalisation der Hydroxysteroid-Dehydrogenasen zu den Talgdrüsen und ihres völligen Fehlens in anderen Teilen der Haut (BAILLIE et al., 17; CALMAN et al., 43) neigt MILNE (155) dazu, die Talgdrüsen als Ort des Steroidmetabolismus anzusehen.

Dagegen sind BERLINER und GALLEGOS (34, 81) überzeugt, daß die Fibroblasten der Haut der eigentliche Ort des Testosteronmetabolismus sind.

Der eigentliche Wirkort des Testosterons sind aber offenbar die Anhangsgebilde Talgdrüsen und Haarfollikel wie ENGELHARDT (61) anführt und nicht die Fibroblasten der Haut, da sich bei Frauen mit einer Überproduktion androgener Hormone häufig ein verstärktes Haarwachstum und eine ausgeprägte Akne findet, bei Männern mit einer verminderten inkretorischen Hodenfunktion eine meist spärliche Sexualbehaarung (61).

In jüngerer Zeit wiesen HAY und HODGINS (99) nach, daß die Schweißdrüsenfraktion aus Achselhaut der Frau (hauptsächlich apokrine Drüsen) 46% der 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, 90% der 3α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und 80% der 5α -Reduktase enthält. Haare, Epidermis, Talgdrüsen und die übrige Haut enthielten viel weniger von diesen Enzymen.

Bei Untersuchungen an subzellulären Fraktionen fanden VOIGT et al. (232), daß m i k r o s o m a l e Fraktionen menschlicher Haut Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron umwandeln, n i c h t jedoch K e r n p r ä p a r a t i o n e n, im Gegensatz zu Kernpräparationen der Rattenprostata.

Stoffwechselwege der Androgene in der Haut:

Die Arbeiten lassen im wesentlichen zwei Arten des Metabolismus der Androgene durch die Haut erkennen: Den 17-Keto-Stoffwechselweg und den 17 β -Hydroxyl-Stoffwechselweg.

a) Testosteron - Metabolismus:

17-Keto-Stoffwechselweg 17 β -Hydroxyl-Stoffwechselweg

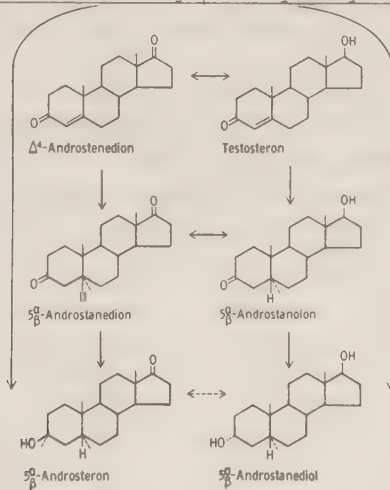


Abb. 4: Die verschiedenen Abbauewege des Testosterons.
(n. SHANIES, 214)

b) Dehydroepiandrosteron - Metabolismus:

Wie beim Testosteron auch hier:

1. Der 17-oxo-Weg (über die 3 β -hydroxy-steroid-Dehydrogenase):

DHA $\longrightarrow$ Δ^4 -Androstendion $\longrightarrow$ Androsteron + Epiandrosteron
(Alles 17-Oxy-Steroide mit abnehmender Androgenwirkung in Bio-assay-Systemen).

2. 17 β -hydroxy-Weg (über die 17 β -hydroxysteroid-Dehydrogenase):

DHA $\longrightarrow$ Δ^5 -Androstendiol $\longrightarrow$ Testosteron $\xrightarrow{5\alpha\text{-Reduktase}}$ 5 α -DHT
 Δ^4 -Androstendion $\longrightarrow$ Testosteron
 5 α - (3 α - 3 β -) Androstandiol

(17-Hydroxy-Steroide von zunehmender Androgenwirkung in Bio-assay-Systemen)

(Schema nach MILNE, 1955).

Nach MILNE (1955) könnte dies auf eine zweifache Funktion der Haut im Steroidstoffwechsel hindeuten.

Der 3 β -Weg könnte bei der Ausscheidung und Entgiftung der Androgene eine Rolle spielen, - der 17 β -Weg bei der Androgen-Synthese.

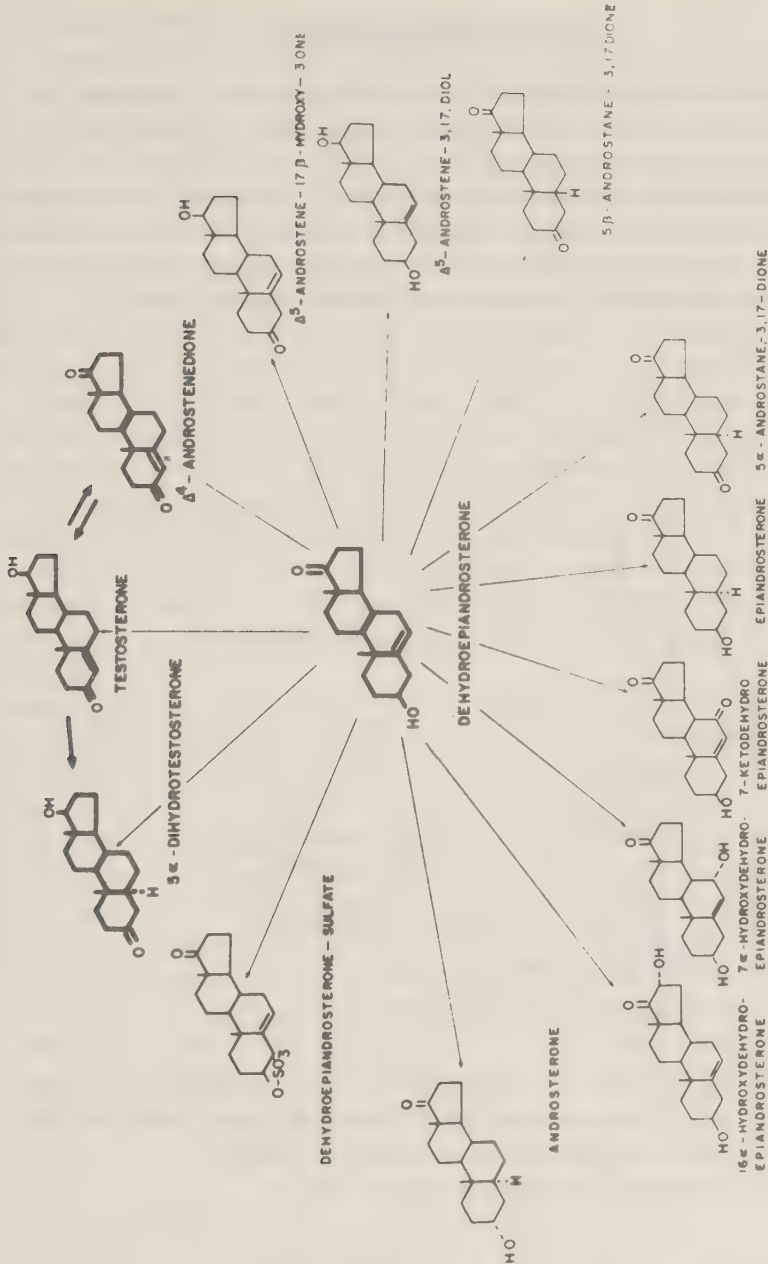


Abb. 5: Androgenstoffwechsel der Haut (BERLINER, 33).

Methodische Variationen:

Die Ergebnisse der einzelnen Autoren lassen sich vor allem in quantitativer Hinsicht nicht immer miteinander vergleichen. Dies hat verschiedene Gründe.

Zum einen spielt der Zeitfaktor eine Rolle: Der Beitrag des wiedergefundenen radioaktiven DHT, 3α - und 3β -Androstadiol nach Inkubation mit suprapubischer Haut verändert sich z.B. mit der Länge der Inkubation (KUTTENN und MAUVAIS-JARVIS, 129).

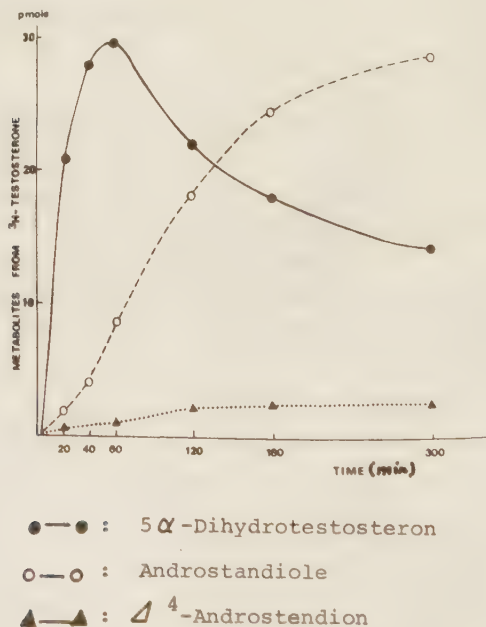


Abb. 6: Zeitverlauf der Bildung der verschiedenen Metabolite von ^3H -Testosteron nach Inkubation mit 200mg menschlicher Pubeshaut eines normalen Mannes. (KUTTENN und MAUVAIS-JARVIS, 129).

Zum anderen spielen die verwendeten Cofaktoren eine Rolle. Für die 5α -Reduktion des Testosterons in Erfolgsorganen ist in vitro NADPH als Cofaktor erforderlich (CHAMBERLAIN et al., 48). Auch die Behandlung des Gewebes vor der Inkubation spielt eine Rolle. So scheint Einfrieren des Gewebes die 3α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu hemmen (HAY und HODGINS, 98). Das führt zu unterschiedlichen Ergebnissen bei Inkubationen im Krebs-Ringer-System (frisches, ungefrorenes Gewebe) und im Tris-System (gefrorenes Gewebe). So fanden HODGINS und HAY, daß bei Inkubationen von Cryostat-Schnitten der Haut mit Dehydroepiandrosteron der Abbau nur bis Androstendion und Androstendiol ging, bei Inkubation von frischem ungefrorenem Gewebe in einem Krebs-Medium der Abbau jedoch weiterschritt bis zu Testosteron und darüber hinaus. Bei Inkubation von Haut der Schulter im Krebs-Ringer-System mit Testosteron, Androstendion oder Dehydroepiandrosteron überwiegt die Bildung der 3α -hydroxylierten Metabolite Androsteron und 3α -Androstandiol gegenüber den 3β -hydroxylierten Metaboliten Epiandrosteron und 3β -Androstandiol, im Tris-System ist die Situation umgekehrt (HAY und HODGINS, 98).

Speziell bei der Haut spielt wohl auch das Alter des Spenders eine Rolle. So könnte die vermehrte Umwandlung von Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron bei Akne-Patienten (SANSONE und REISNER, 199) darauf zurückgehen, daß die Haut dieser jungen Menschen mehr aktive Talgdrüsen enthält (HAY und HODGINS, 98), wo möglicherweise die androgenmetabolisierenden Enzyme hauptsächlich lokalisiert sind (BAILLIE et al., 17), als die Haut der Kontrollpersonen unspezifischen Alters. Das scheint jedoch nicht für suprapubische Haut zu gelten, wo anscheinend das Alter die Fähigkeit, Testosteron zu metabolisieren, nicht beeinflusst (JENKINS und ASH, 111), sei es, weil suprapubische Haut weniger Talgdrüsen enthält, oder weil sich hier die Aktivität der Talgdrüsen mit dem Alter nicht ändert.

Haarfollikel

Es liegen offenbar komplexe Beziehungen zwischen der menschlichen Behaarung und den Geschlechtshormonen vor. Der Wuchs des Bartes, der Haare in den Ohren, auf der Nasenspitze und das obere Dreieck der rautenförmigen männlichen Schambehaarung sowie die stärkeren Haare am Stamm und an den Gliedern beim Mann sind abhängig von einem normal hohen Androgenspiegel. Andere Haare wie die Lanugohaare, die Augenbrauen und die Wimpern scheinen unabhängig von den Geschlechtshormonen zu sein (GARN, S.M. zitiert nach SCHWEIKERT und WILSON, 209). Schließlich können Androgene bei genetisch dazu disponierten Individuen Kahlheit verursachen (HAMILTON, zitiert nach 209). Es verwundert nicht, daß der Androgenmetabolismus im Haarfollikel in zahlreichen Studien untersucht wurde.

A. Metabolismus von Testosteron:

Mit dem Metabolismus von Testosteron im menschlichen Haarfollikel in vitro haben sich beschäftigt die ungarischen Forscher FAZEKAS, SANDOR und LANTHIER (71, 72, 73), die Japaner TAKAYASU und ADACHI (224), NORTHCUTT et al. (163), die Gruppe SANSONE-BAZZANO, BAZZANO und REISNER (200, 201, 202), und SCHWEIKERT und WILSON (209). Dabei wurden als Metabolite gefunden:

Δ^4 -Androstendion (71, 72, 73, 200, 209),

5 α -Androstandion (71, 72, 73, 200, 201, 209),

Androsteron (71, 72, 73) und

5 α -Dihydrotestosteron (71, 72, 73, 163, 200, 201, 209, 224).

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

FAZEKAS, SANDOR und LANTHIER (71, 73) haben sich auch mit dem Metabolismus von Δ^4 -Androstendion im menschlichen Haarfollikel in vitro beschäftigt, ebenso SCHWEIKERT, WILSON und MILEWICH (210, 211). Als *M e t a b o l i t e* wurden gefunden:

5 α -Androstandion (71, 73, 210, 211),

Androsteron (71 (Spuren), 73)

5 α -Dihydrotestosteron (71 (sehr begrenzt), 210, 211)

Testosteron (71, 73 (begrenzt), 210, 211) und

Östron (211).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Mit dem Metabolismus von Dehydroepiandrosteron im menschlichen Haarfollikel haben sich FAZEKAS, SANDOR und LANTHIER (70, 71, 73, 74) beschäftigt. Dabei wurden als *M e t a b o l i t e* entdeckt:

Δ^4 -Androstendion (70, 71, 73, 74),

5 α -Androstandion (70 (Spuren), 57, 58),

Androsteron (70),

5 α -Dihydrotestosteron (70 (Spuren)),

Testosteron (70 (Spuren)),

Dehydroepiandrosteronsulfat (70, 73 (wenig)),

Androst-5-endiol (70, 71, 73, 74),

7-Hydroxy-Dehydroepiandrosteron (71, 73, 74),

7-Keto-Dehydroepiandrosteron (74).

Zyklusunterschiede im Androgenmetabolismus des menschlichen Haarfollikels.

Jedes Haar hat seinen eigenen Zyklus, der in drei Phasen abläuft:

1. Anagene Phase (aktive Wachstumsphase),
2. Katagene Phase (Übergangsphase - Ruhepause),
3. Telogene Phase (Ausfallphase - Kolbenhaarphase).

In allen Haaren ist in der Telogenphase, unabhängig von der Körperstelle ihres Wachstums, die Fähigkeit, 17-Ketometabolite zu bilden, herabgesetzt. Dagegen ist die Fähigkeit zur 5α -Reduktion nur in Kopfharen, die sich in der Telogenphase befinden, herabgesetzt (SCHWEIKERT und WILSON, 209).

Die Anagenfollikel der Kopfhaut haben drei bis achtmal mehr 5α -Reduktase-Aktivität als Telogenfollikel, TAKAYASU und ADACHJ, (224). Da der Anteil der Telogenhaare am Kopfhaar mit dem Alter (BARRMAN et al., 21) und beim Kahlwerden zunimmt (209), ist es wichtig, bei den einzelnen Experimenten den Haarzyklus, sowie Haarfülle und Alter des Spenders in Betracht zu ziehen.

Androgenmetabolismen im Barthaarfollikel:

FAZEKAS, SANDOR und LANTHIER (71, 73) und SCHWEIKERT und WILSON (209, 210) haben speziell den Androgenmetabolismus im Barthaarfollikel untersucht:

Die Hauptprodukte bei Inkubation von Barthaarfollikeln mit Testosteron sind Δ^4 -Androstendion und 5α -Androstandion, gefolgt von 5α -Dihydrotestosteron (FAZEKAS und LANTHIER, 71). Erstaunlich ist, daß Kopfhaar von Frauen in annähernd gleichem Maße aus Testosteron den Metaboliten 5α -Dihydrotestosteron bildet wie das Barthaar des Mannes (SCHWEIKERT, 209; TAKAYASU, 224), bzw. sogar mehr (JENKINS und ASH, 113) und auch der Abbau von Δ^4 -Androstendion in Kopfhaar von Frauen und Barthaar von Männern identisch ist (SCHWEIKERT und WILSON, 210).

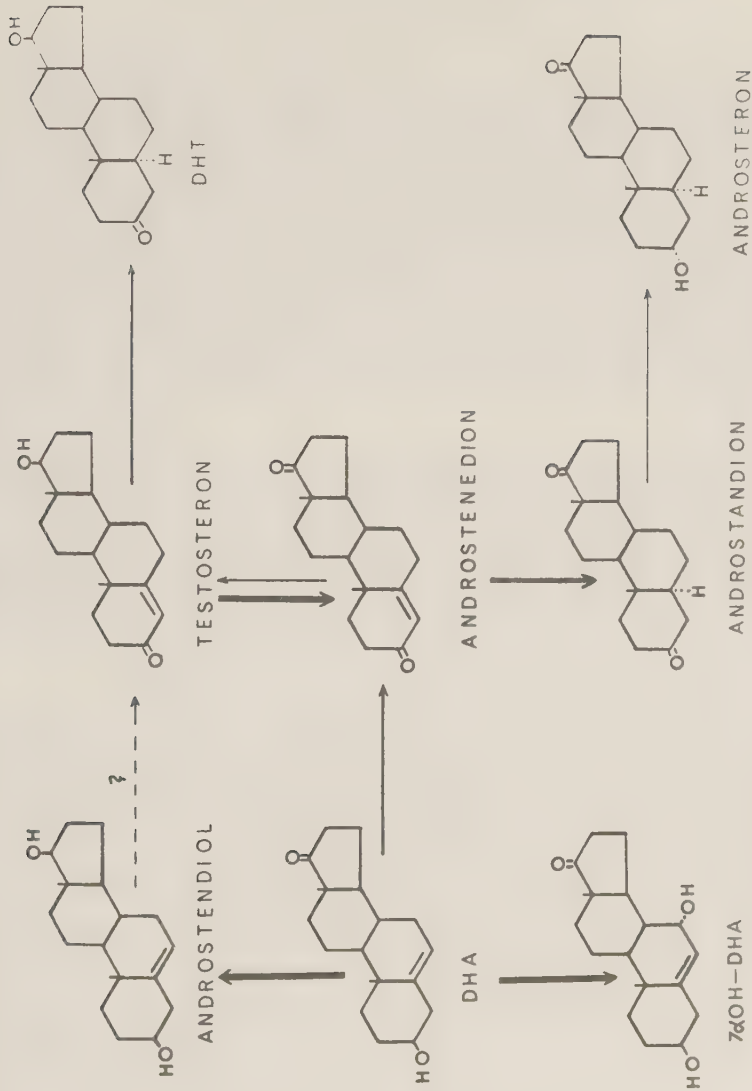


Abb. 7: Der Androgenmetabolismus im Barthaarfollikel (FAZEKAS und LANTHIER, 71)

Androgenmetabolismus im Haarfollikel kahl werdender Individuen:

Bei Personen, die für einen Typ der Kahlheit, die Androgen abhängige Kahlheit, prädisponiert sind, unterscheidet sich der Androgenmetabolismus in den Follikeln der Stirnkopfhaut von dem der Follikel der Hinterkopfhaut (BINGHAM und SHAW, 35; SCHWEIKERT und WILSON, 209). Die 5α -Reduktion von Testosteron ist im Durchschnitt in Haarfollikeln im Stirnbereich der Kopfhaut kahl werdender Individuen erhöht, verglichen mit Haaren von anderen Teilen der Kopfhaut dieser Personen oder verglichen mit Stirnhaarwurzeln von Frauen oder nicht kahl werdenden Männern (209). Ob dies Ursache oder Folge des Kahlwerdens ist, läßt sich noch nicht sagen.

Auch Androstendion wird von Haarfollikeln der Stirnkopfhaut kahl werdender Männer zu einem größeren Prozentsatz in 5α -Androstan umgewandelt als von Haarfollikeln nicht kahl werdender Männer (SCHWEIKERT und WILSON, 210). Dieser Typ der Kahlheit scheint durch einen Defekt in der Funktion der 17β -Hydroxysteroidoxydoreduktase bedingt zu sein. Haarfollikel kahl werdender Individuen bildeten bei Inkubation mit Dehydroepiandrosteron vermindert 5 - Androsten- 3β , 17β -diol im Gegensatz zu Kontrollversuchen (FAZEKAS und SANDOR, 73), was zu einem erniedrigten Δ^5 / Δ^4 Verhältnis führt (73). Ferner findet sich bei Kahlheit eine vermehrte Bildung von Androstendion aus Dehydroepiandrosteron (FAZEKAS und SANDOR, 74). Bei gleichbleibender oder erniedrigter Bildung von 5 - Androsten 3β , 17β -diol folgt auch daraus ein erniedrigtes Δ^5 / Δ^4 Verhältnis (74).

Androgen-Metabolismus bei Hirsutismus:

a) Barthaarfollikel:

Bei Frauen mit idiopathischem Hirsutismus ist die 5α -Dihydrotestosteronbildung aus Androgenen in den betroffenen Haarfollikeln stark erhöht (JENKINS und ASH, 114 und THOMAS und OAKE, 231). Bei Inkubation mit Testosteron bildeten Barthaarfollikel einer hirsuten Frau intensiv Androsteron (FAZEKAS und LANTHIER, 71). Die 5α -Dihydrotestosteron-Bildung war relativ gering gegenüber der von Barthaarfollikeln von Männern mit einem Δ^4 -Androstendion/ 5α -Dihydrotestosteron-Verhältnis von 45,5 im Gegensatz zu 22,3 und 18,1 bei den männlichen Fällen. Die Umwandlung von Androstendion in Testosteron war 20mal geringer als bei Barthaarfollikeln von Männern.

Auch der Metabolismus von Dehydroepiandrosteron durch Barthaarfollikel einer unter Hirsutismus leidenden Frau unterschied sich von dem zweier Männer. Es wurde weniger 5- Androsten- 3β , 17β -diol und weniger 7α -Hydroxy-Dehydroepiandrosteron gebildet. Die Umwandlung in Δ^4 -Androstendion war gleich einem der männlichen Werte.

b) Haut:

JENKINS und ASH (113, 114) und THOMAS und OAKE (231) haben sich mit dem Androgenabbau in der Haut hirsuter Frauen beschäftigt:

Die Bildung von 5α -Dihydrotestosteron aus Testosteron reicht hierbei von normalen bis zu erhöhten Werten (113). In einem Fall von unilateralem Hirsutismus zeigte die Haut der befallenen Seite das gleiche normale Verhalten bei Inkubationen mit Testosteron wie die unbefallene Seite (113, 114). Von sechs weiteren untersuchten Frauen mit Hirsutismus zeigte die Haut von vieren einen erhöhten Metabolismus von Testosteron zu 5α -Dihydrotestosteron und Δ^4 -Androstendion (114).

Während die Utilisation von Dehydroepiandrosteron durch die Haut hirsuter Frauen signifikant höher ist als die bei normalen Frauen und vergleichbar der eines normalen Mannes, unterscheidet sich die Utilisation von Testosteron durch die Haut hirsuter

Frauen nicht von der normaler Frauen (THOMAS und OAKE, 231). Unter den Metaboliten des Dehydroepiandrosterons dominierten die relativ schwachen 17-Ketosteroide, aber der Anteil der aktiven 17-Hydroxysteroide, Testosteron, 5α -Dihydroestosteron und 5α -Androstandiol war bei Haut hirsuter Frauen größer als bei der normaler Frauen (231).

Akne

Akne-Haut liefert bei Inkubation mit Testosteron zwei- bis zwanzigmal soviel 5α -Dihydrotestosteron wie normale Haut von entsprechender Stelle (SANSONE und REISNER, 184, 199). Dem widerspricht jedoch eine Arbeit von HAY und HODGINS (98). Sie fanden nur statistisch unbedeutende Unterschiede in der 5α -Dihydrotestosteron-Bildung durch normale und Akne-Haut. HAY und HODGINS führen den Unterschied in der Dihydrotestosteron-Bildung bei den Untersuchungen von SANSONE und REISNER eher auf einen Altersunterschied der Kontrollpersonen zurück, da jüngere Personen mehr aktive Talgdrüsen haben (98) und in diesen möglicherweise die androgenabbauenden Enzyme hauptsächlich lokalisiert sind (BAILLIE et al., 17). Allerdings zeigt suprapubische Haut von Personen unterschiedlichen Alters keine Differenzen in der Fähigkeit Testosteron zu metabolisieren (JENKINS und ASH, 111). Es ist jedoch gut vorstellbar, daß sich hier die Aktivität der Talgdrüsen mit dem Alter nicht ändert. Auch dürfte die Zahl der Talgdrüsen hier geringer sein und suprapubische Haut zählt ja auch nicht zu den Prädilektionsstellen der Akne.

Testosteronabbau in Haut von Patienten
mit Chromosomenanomalien.

ENGELHARD und KARL (63) haben den Androgenmetabolismus der Haut von Patienten mit Chromosomenanomalien in vitro untersucht. Sie fanden, daß Pubeshaut von Patienten mit der Chromosomenanomalie XXY Testosteron genauso metabolisiert wie die Haut normaler Männer und Frauen, nämlich zu 25 - 40%. Bei einem Patienten mit der Chromosomenanomalie XYY fanden die Autoren eine höhere Umwandlungsrate von Testosteron.

PROSTATA:

Schon früh vermutete man, daß die Prostata als Erfolgsorgan des Testosterons Enzyme besitzt, die dieses Hormon metabolisieren können. Doch die ersten Versuche von SAMUELS und Mitarbeitern (1947), den Androgenstoffwechsel am Prostatagewebe der Ratte zu demonstrieren, schlugen fehl. Die Untersucher waren von dem niedrigen Gewebe/Substrat-Verhältnis ausgegangen, das bei Lebergewebe eine deutliche Umwandlung der Androgene ergeben hatte, ohne die weit geringere Konzentration der Androgen umwandelnden Enzyme in der Prostata vorhersehen zu können (OFNER, 1965).

Bereits 1954 konnten WOTIZ und LEMON (244) beweisen, daß die Prostata doch wie erwartet, Testosteron metabolisiert. Wie 1959 BREUER et al. (41) konnten sie bei Inkubationen von menschlichen Prostataschnitten mit nicht markiertem Testosteron mit Hilfe der Papierchromatographie Δ^4 -Androstendion nachweisen.

In der Folge brachte die Verwendung radioaktiver ^3H oder ^{14}C markierter Steroide quantitativ genauere Ergebnisse.

Neben Pionierarbeiten von WOTIZ (244 und 247) und BREUER (41) liegen heute Arbeiten über den Androgenmetabolismus in vitro in menschlichem Prostatagewebe vor von ACEVEDO und GOLDZIEHER (2, 3), ALIAPOULIOS et al. (8), ATTRAMADAL et al. (10), CHAMBERLAIN, JAGARINEC und OFNER (47, 48), FARNSWORTH (68, 69), GIORGI et al. (84), GLOYNA und WILSON (85), HARPER et al. (93), JENKINS und McCAFFERY (115), JONSSON (118), McMAHON et al. (141), OFNER et al. (166, 167), ORESTANO (168), PROUT et al. (177), ROBEL et al. (188), SIITERI und WILSON (216), TAN et al. (230), VOIGT et al. (233) und WILSON und GLOYNA (241).

Das untersuchte Gewebe stammt überwiegend von Patienten, die sich wegen benigner Prostatahyperplasie der Operation unterziehen mußten.

Einige Arbeiten beschäftigen sich auch mit dem Androgenstoffwechsel in histologisch normalem Prostatagewebe (2, 3, 84, 115, 177) und in Prostatacarcinomgewebe (3, 10, 41, 115, 168, 177).

A. Metabolismus von Testosteron:

Die meisten Studien gehen vom Testosteron als Substrat aus (8, 10, 41, 47, 48, 68, 69, 84, 85, 93, 115, 141, 166, 167, 168, 177, 216, 230, 244, 247). Dabei wurden als M e t a b o l i t e gefunden:

Δ^4 -Androstendion (10, 41, 48, 69, 84, 115, 141, 216, 244),

5 α - Androstandion (10, 48, 69, 115, 141),

Androsteron (48, 69, 115, 141),

5 β -Androstan 3,17 - dion (48),

17 β -Hydroxy-5 β -Androstan-3-on (48),

5 α - Androstandiol (84, 230),

5 α - Androstan-3 α , 17 β - diol (10, 48, 69, 93, 115, 141),

5 β - Androstan- 3 α , 17 β - diol (48),

5 α - Dihydrotestosteron (8, 10, 47, 48, 69, 84, 85, 93, 115, 141, 168, 177, 216, 230),

17 β -Hydroxy-5 α - Androst-1-en-3on (166, 167).

Nach OFNER (165) wohl auf bakterielle Dehydrogenierung zurückzuführen, da es sonst keinen Hinweis auf Δ^1 -Dehydrogenase-Aktivität im Gewebe von Säugetieren gibt.

Dehydroepiandrosteron (141),

6 β - Hydroxy-Testosteron (69),

Δ^4 - Androsten - 6 β - ol-3,17-dion (69),

Δ^4 - Androsten-6 α -ol-3,17-dion (69),

19-Nortestosteron (68, 69) und eine

"wasserlösliche Verbindung (247),

wahrscheinlich Testosteronglucuronid, da die Verbindung durch β -Glucuronidase von unbekanntem Reinheitsgrad hydrolysiert wurde.

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

ACEVEDO und GOLDZIEHER (2, 3), HARPER et al. (93) und ROBEL et al. (188) haben Prostatagewebe mit Androstendion inkubiert. Dabei entstanden die Metabolite:

Testosteron (2, 3, 93),

5 α -Androstan - 3,17 - dion (3, 93, 188),

Androsteron (3, 93, 188)

5 α -Androstan - 3 α , 17 β -diol (93, 188),

5 α -Dihydrotestosteron (93, 188),

5 α -Androstan - 3 β , 17 β -diol (93, 188)

Epandrosteron (93),

2 β -Hydroxy-4 - Androsten - 3,17 - dion (2, 3) und

6 β -Hydroxy-4-Androsten-3,17-dion (3).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

HARPER (93) und ROBEL (188) haben auch den Metabolismus von Dehydroepiandrosteron in Prostatagewebe in vitro untersucht. Als Metabolite wurden nachgewiesen:

Δ^4 -Androstendion (93),

Androsteron (93),

5 α -Androstan - 3 α , 17 β -diol (93),

5 α -Androstan - 3 β , 17 β -diol (93),

Epandrosteron (93),

Δ -Androst-5-en-3 β , 17 β -diol (188) und

Δ -Androstendiol (93).

D. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron-Sulfat:

HARPER et al. (93) inkubierten zerkleinertes Prostata-Adenomgewebe mit Dehydroepiandrosteron-Sulfat. Dabei fanden sie als Metabolite:

Dehydroepiandrosteron und zwar 31%,

Androstendiol, 7% und kleine Mengen

5 α -Androstan 3 β , 17 β -diol und

5 α -Dihydrotestosteron (93).

Bemerkenswert ist, daß FARNSWORTH (68) eine größere Menge 2-Methoxyöstron bei seinen Versuchen fand, jedoch keine der klassischen Östrogene. Auch CHAMBERLAIN et al. (47) suchten einen Hinweis für die Umwandlung von Testosteron in Östrogene durch microsomale Präparationen von menschlichem Prostatagewebe mit den Zeichen der benignen Hypertrophie, konnten aber keinen Nachweis erbringen.

HARPER et al. (93) haben den Androgenstoffwechsel in Stroma und Parenchym der Prostata getrennt untersucht: Homogenate von Stromagewebe wurden mit 7 α -³H-Testosteron und 4-¹⁴C-Androstendion inkubiert. Dabei wurde Testosteron hauptsächlich in 5 α -Dihydrotestosteron und 5 α -Androstan-3 α , 17 β -diol umgewandelt. Das meiste Androstendion blieb unmetabolisiert, der Hauptmetabolit schien Androsteron zu sein, neben 5 α -Androstandion.

Epithelgewebe metabolisierte ebenfalls Testosteron lebhaft zu 5 α -Dihydrotestosteron und 5 α -Androstan-3 α , 17 β -diol (93). Im Gegensatz zum Stromagewebe metabolisierte Epithelgewebe auch Δ^4 -Androstendion sehr aktiv. 40% wurde in 5 α -Androstandion umgewandelt, daneben entstanden Androsteron und Epiandrosteron. 5 α -Androstandiole wurden wenig gebildet (93). Die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron ist in epithelialeem Gewebe jedoch größer als in fibromuskulärem (93).

Mit der Dynamik von Aufnahme und Stoffwechsel der Androgene in vitro durch normales und hyperplastisches menschliches Prostata-gewebe beschäftigen sich GIORGI et al. (84). Sie perfundierten Prostataschnitte mit einem ^3H -Testosteron und ^{14}C -Androstendion oder 5α -Dihydro- ^3H -Testosteron und ^{14}C -Testosteron enthaltenden Medium. Die Messungen erfolgten bei "steady-state" - Bedingungen.

Die Umwandlung von Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron war viel größer als die Umwandlung von Testosteron und Δ^4 -Androstendion ineinander. Die Prostataschnitte nahmen 5α -Dihydrotestosteron in dreifach höherer Konzentration auf als die Konzentration im Medium betrug. Testosteron und Δ^4 -Androstendion wurden in geringerem Maße zurückgehalten. Bei einer Steroidkonzentration von $0,11\mu\text{ Mol/Liter}$ im Medium unterschieden sich die Parameter der Versuche mit normalem Gewebe nicht von denen der Versuche mit hyperplastischem Gewebe.

Bei normalen Drüsen erhöhte sich die Aufnahme und der Metabolismus proportional zur Steigerung der Steroidkonzentration im Medium. Hyperplastisches Gewebe konnte die Steigerung der Konzentration im Medium nicht in gleicher Weise beantworten. Die Stoffwechselrate blieb hinter der Steigerung der Steroidkonzentration im Medium zurück, während die Aufnahme unverhältnismäßig hoch wurde (84).

5α - Dihydrotestosteron ist der bedeutendste Androgenmetabolit in der Prostata. Schon lange war bekannt, daß 5α -Dihydrotestosteron in Bioassays an der Ratte wirksamer ist als Testosteron selbst. Seine ganze Bedeutung zeigte sich jedoch erst, als BRUCHOVSKY und WILSON (42) und unabhängig davon ANDERSON und LIAO (9) 5α - Dihydrotestosteron als Hauptsteroid im Nukleus der Rattenprostata nachwiesen.

Die am Androgenmetabolismus in der
Prostata beteiligten Enzyme:

Tabelle 1 (Seite: 43) gibt einen Überblick über die am Androgenmetabolismus in der menschlichen Prostata beteiligten Enzyme und ihre Lokalisation in der Zelle (CHAMBERLAIN, 48).

Die Enzyme benötigen Cofaktoren. In Gegenwart von NADPH oder NAD^+ und NADP^+ fanden CHAMBERLAIN et al. (48), daß Testosteron fast vollständig in mindestens zehn verschiedene Metaboliten umgewandelt wurde, wenn die Substratkonzentration 80 nM und das Verhältnis Gewebe/Hormon 270000 : 1 betrug. NADPH begünstigt die Bildung von 5α -Androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol. Unter denselben Bedingungen, aber ohne zugefügten Cofaktoren, betrug der Abbau von Testosteron $-4\text{-}^{14}\text{C}$ durch nicotinamid- ergänzte Prostata-Homogenate kaum 20% des Substrates. Dies zeigt, daß die herrschende Konzentration der Cofaktoren, nicht die der Steroid umwandelnden Enzyme, das Ausmaß der Umwandlung bestimmt (MORFIN, zit. n. OFNER, 165).

Selbst in Gegenwart von zugefügtem NAD^+ und NADP^+ herrscht der reduzierende Stoffwechsel vor. Die 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Aktivität ist hauptsächlich in der Partikelfraktion lokalisiert und zwar in den Mitochondrien (ALIAPOULIOS, 8). Es scheint, daß die 5β -Reduktase nicht an die Partikel gebunden ist, sondern aus dem Cytoplasma stammt, während die 5α -Reduktase der Leicht-Mikrosomenfraktion zugeordnet ist (CHAMBERLAIN et al., 47). Die Testosteron- 5α -Reduktase aus der Mikrosomenfraktion von menschlichem BPH (= benigne Prostatahyperplasie) - Gewebe benötigt stets NADPH als Cofaktor (47).

	Hydroxysteroid-Dehydrogenasen			Δ^4 -3-Oxo-Steroid-Reduktasen	
	3 α	3 β	17 β	5 α	5 β
Mit NADPH					
Homogenat	1060	65	450	1800	45
Mitochondrienfraktion	0	0	200	25	0
Mikrosomenfraktion	0	0	35	560	0
"High-speed supernatant"	1200	180	35	1160	640
Mit NAD ⁺ + NADP ⁺					
Homogenat	460	48	1360	1990	0
Mitochondrienfraktion	0	0	75	6	0
Microsomale Fraktion	0	0	40	0	0
"High-speed supernatant"	25	0	25	50	0

Tab. 1: Enzymaktivitäten von Homogenaten und Partikel-Fractionen des menschlichen Prostatagewebes (Benigne Hypertrophie), nach CHAMBERLAIN et al. (48).

Die Enzymaktivitäten sind charakterisiert als diejenigen Mikromole Substrat, die pro Gramm Naß-Gewicht Gewebe in 2 Stunden unter den oben erwähnten Bedingungen umgewandelt werden. Die größtmögliche Aktivität beträgt 2 400.

CHAMBERLAIN (48) hat hier die Aktivitäten von fünf C₁₉-Steroidumwandelnden Enzymen, der 3 α -, 3 β - und 17 β -Hydroxy-C₁₉-Steroid-Dehydrogenase und der Δ^4 -3-keto-C₁₉-Steroid-5 α und 5 β -Reduktase in Homogenaten menschlicher Prostata verglichen und gibt ihr subzelluläres Vorkommen an.

ACEVEDO und GOLDZIEHER (2, 3) haben in pathologischem Prostatagewebe des Menschen das Vorkommen von 2 β - und 6 β -Hydroxylasen

nachgewiesen, indem sie bei der Inkubation von Androstendion-4- ^{14}C (60 μM) mit zerkleinertem Prostatagewebe des Menschen in Gegenwart von ATP, NAD^+ und NADP^+ sowie Fumarsäure bei einem Gewebe/Substratverhältnis von 2330:1 2 β - und 6 β -Hydroxyandrostendion-4- ^{14}C als Produkt identifizierten. In einer histologischen normalen Gewebsprobe fand sich keine 6 β -Hydroxylierung.

Prostataadenomyomatose: die sogenannte
"PROSTATAHYPERTROPHIE"

GLOYNA und WILSON (85) untersuchten die Umwandlung von Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron durch Prostatagewebe des Menschen und von elf verschiedenen Tierarten in vitro. Sie fanden, daß in den Arten, in denen benigne Prostatahypertrophie häufig vorkommt, Mensch und Hund, die Bildungsrate von Dihydrotestosteron im Erwachsenen hoch bleibt, während sie bei Arten, bei denen das Wachstum der Prostata nicht das ganze Leben anhält, viel niedriger ist.

Da die Bildungsrate von 5α -Dihydrotestosteron während der Wachstumsperiode der Prostata hoch ist, halten es GLOYNA und WILSON für möglich, daß 5α -Dihydrotestosteron die zellulären proliferativen Effekte des Testosterons vermittelt. Zu dieser Ansicht passen die Ergebnisse von BAULIEU, LASNITZKI und ROBEL (25, 26), daß 5α -Dihydrotestosteron die Zellteilung in Organkulturen von Prostatagewebe beschleunigt, aber in den Explantationen keine Sekretion hervorruft.

SIITERI und WILSON (216) fanden bei 15 normalen und 10 hypertrophierten Prostatadrüsen keinen Unterschied im Gehalt an Δ^4 -Androstendion und Testosteron. Der Gehalt an 5α -Dihydrotestosteron war im hypertrophierten Gewebe fünf mal so groß wie im normalen Gewebe. Außerdem war bei drei normalen Prostatadrüsen und vier Drüsen mit früher Hypertrophie der 5α -Dihydrotestosteron-Gehalt in dem periurethralen Bezirk 2 bis 3 mal größer als in den äußeren Bezirken der Drüse. Im periurethralen Bezirk beginnt bekanntlich die Hypertrophie. Bei Standardbedingungen wandelten Gewebeschnitte von vier normalen und zwanzig hypertrophierten Prostata Testosteron im gleichen Ausmaß in 5α -Dihydrotestosteron um. Wie es zu der Anhäufung von Dihydrotestosteron kommt ist noch ungeklärt.

Unterschiede im Androgenabbau in vitro durch
normales Prostatagewebe, Prostataadenomyoma-
tose und Prostatacarcinom.

Der in vitro Metabolismus von Testosteron in normalem Prostatagewebe unterscheidet sich nach JENKINS und McCAFFERY (115), SIITERI und WILSON (216) und PROUT et al. (177) nicht von dem in Gewebe von Prostataadenomen. Insbesondere besteht kein Unterschied in der Produktion von Dihydrotestosteron aus Testosteron zwischen normalem Prostatagewebe und Adenom (177).

Dennoch akkumuliert Dihydrotestosteron im Adenom. Außerdem ist die Verteilung von Testosteron und Dihydrotestosteron in den verschiedenen Prostataanteilen unterschiedlich, sowohl bei normalem Gewebe wie beim Adenom. So ist der Dihydrotestosteron-Gehalt im inneren Anteil der Prostata, den periurethralen Drüsen, wo die sog. "Prostatahypertrophie" beginnt, 2 bis 3 mal größer als in den äußeren Bezirken der Drüse (216).

ATTRAMADAL et al. (10) berichten, daß Prostatacarcinomgewebe sehr viel weniger und langsamer Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron als normales Prostatagewebe und Prostataadenomyomatosegewebe metabolisiert.

JENKINS und McCAFFERY dagegen fanden, daß hochdifferenziertes Carcinomgewebe Testosteron genauso wie normales oder Adenomgewebe der Prostata metabolisiert (115). In weniger differenzierten Tumoren der Prostata ist dagegen die Bildung der 5α - reduzierten Verbindungen herabgesetzt (115). PROUT et al. (177) kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Auch ORESTANO und KNAPPSTEIN (168) fanden keinen qualitativen oder quantitativen Unterschied in der Umwandlung von Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron zwischen Adenom und Carcinomgewebe. 5α -DHT war der einzige Metabolit. Lediglich bei längeren Inkubationsperioden trat nach der zehnten Stunde beim Carcinomgewebe ein Stillstand auf in der Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron, möglicherweise bedingt durch einen niedrigeren 5α -Reduktasegehalt des Carcinomgewebes gegenüber normalem Prostatagewebe oder Adenomgewebe.

Aber auch innerhalb derselben Drüse ist der Betrag des entste-

henden 5α -Dihydrotestosterons unterschiedlich hoch, je nachdem aus welchem Bezirk der Drüse das Gewebe stammt. So bildete Gewebe aus der Peripherie eines gut differenzierten Prostatacarcinoms weniger 5α -Dihydrotestosteron aus Testosteron als Gewebe des periurethralen Bezirks derselben Drüse (JENKINS und McCAFFERY, 115), obwohl sonst Testosteron ähnlich wie in normalem Prostatagewebe oder bei Prostataadenomyomatose metabolisiert wurde.

In drei untersuchten Fällen von Prostatacarcinom, die mit Östrogenen behandelt worden waren, war der Testosteronmetabolismus in vitro durch Carcinomgewebe deutlich anders: 5α -Dihydrotestosteron und Androstandiol wurde sehr viel weniger gebildet, dagegen sehr viel mehr Δ^4 -Androstendion als in normalem Gewebe oder unbehandeltem Carcinom (115).

Wurde den Inkubationen von normalem Prostatagewebe und Adenomgewebe Östradiol- 17β zugefügt, wurde ebenfalls die Bildung von 5α -Dihydrotestosteron und Androstandiolen gehemmt, wenn die Konzentration des Östradiols 3×10^{-5} Mol/Liter betrug. Eine Konzentration von 3×10^{-7} Mol/Liter hatte keinen Effekt. Diethylstilboestrol hatte bei einer Konzentration von 3×10^{-6} Mol/Liter einen etwas geringeren Effekt als Östradiol der gleichen Konzentration (JENKINS und McCAFFERY, 115).

EPIDIDYMIS:

Während in der embryonalen Anlage des Epididymis, dem Wolfschen Gang, keine Umwandlung von Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron nachweisbar ist (SIITERI und WILSON, 217), ist die Umwandlungsrate im Epididymis des Erwachsenen sehr hoch (GLOYNA und WILSON, 85).

III. Androgenmetabolismus in den Nichterfolgsorganen einschließlich deren Neubildungen:

MAMMA:

Der Metabolismus der Androgene in vitro durch menschliches normales Mammagewebe und Mammatumoren ist in jüngerer Zeit von mehreren Autorengruppen untersucht worden, so von: ABUL-HAJJ (1), ADAMS und WONG (6, 7), COUCH et al. (53), DAO und LIBBY (55), GEIER et al. (82), JENKINS und ASH (112), JONES et al. (116), LI et al. (132), MILLER et al. (147, 148, 149, 150, 151, 152), RAITH et al. (182, 183) und ROSE et al. (190). Als einer der ersten hatte 1959 BREUER (41) den Testosteronstoffwechsel in Mammacarcinomen und benignen Mastopathien untersucht.

A. Metabolismus von Testosteron:

Bei Inkubationen von Mammagewebe mit Testosteron (ADAMS, 6,7), BREUER (41), GEIER (82), JENKINS (112), JONES (116), LI (132), MILLER (147, 148, 149, 150, 151, 152, 153), RAITH (182, 183) und ROSE (190) wurden als *M e t a b o l i t e* beschrieben:

Δ^4 -Androstendion (7,41,82,112,132,150,151,153,182,183,190),

5α -Androstandion (82, 116, 132),

Androsteron (82),

5α -Androstandiol (82,116,132,150,151,153)

Keine Androstandiole fanden RAITH et al. (183) bei Inkubationen von acht menschlichen Mammatumoren mit Testosteron.

5α -Dihydrotestosteron (82,112,116,132,147,148,149,150,151,152, 153,182,183,190),

RAITH et al. (183) fanden, daß fünf von acht untersuchten Mammacarcinomen 5α -Dihydrotestosteron bildeten, wobei der Grad der Umwandlung von Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron nicht vom histologischen Charakter abhängig war. Dagegen hatten JENKINS und ASH gefunden, daß wenig differenzierte Carcinome mehr 5α -Dihydrotestosteron bildeten (112).

JENKINS und ASH (112) sowie ROSE et al. (190) konnten 5α -Dihydrotestosteronbildung aus Testosteron durch normales Brustdrüsengewebe nicht nachweisen im Gegensatz zu GEIER et al. (82) und MILLER et al. (147, 148, 152, 153).

Östradiol - 17 β (6, 132: in acht von neun untersuchten Mammacarcinomen, 131: in sechs von dreizehn untersuchten Tumoren der Brustdrüse, 150),

Östriol (7),

16 α -Hydroxytestosteron (149).

Mammagewebe von Patienten mit Gynäkomastie metabolisiert Testosteron sehr wenig (MILLER, 153) und nur zu 5α -Dihydrotestosteron und Δ^4 -Androstendion, nicht jedoch zu 5α -Androstandiol wie normales und benignes Mammagewebe der Frau, was auf mangelnde 3β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Aktivität schließen läßt (153).

B. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Bei Inkubationen von Mammagewebe mit Dehydroepiandrosteron (ABUL-HAJJ, 1), ADAMS (4, 5, 7), COUCH (53), DAO (55), JONES (116), LI (132), MILLER (147, 149, 152, 153) wurden als Metabolite identifiziert:

Δ^4 -Androstendion (7, 53),

Testosteron (1, 147, 149, 152, 153),

5α -Androstendion (1),

5α -Androstandiol (1, 149),

Androstendiol (53, 116)

5α -Dihydrotestosteron (1),

16 α -Hydroxytestosteron (116, 149),

5 - Androsten-3 β , 16, 17 β -triol (7),

16 α -Hydroxydehydroepiandrosteron (7),

Dehydroepiandrosteronsulfat (4, 5, 132),

ADAMS et al. (5) untersuchten 41 primäre Mammatumoren. Sie inkubierten Tumorzytosol mit Adenosintriphosphat, $(^{35}\text{S})\text{SO}_4^{-2}$, Mg^{2+} und Dehydroepiandrosteron. Sechs Tumoren zeigten keine Fähigkeit zur Sulfurylierung, die anderen sulfurylierten Dehydroepiandrosteron in unterschiedlichem Ausmaß.

In einer anderen Studie fand ADAMS (4) bei Inkubationen mit normalem Mammagewebe ebenfalls nur in einigen Fällen eine schwache Steroidsulfokinaseaktivität, bei primärem und sekundärem Mammacarcinom konnte er hier jedoch in jedem Fall Steroidsulfokinasen nachweisen (4).

DAO und LIBBY (55) fanden, daß die Sulfokinaseaktivität bei vier untersuchten normalen Gewebeproben in einem Fall sehr gering, in drei anderen nicht meßbar war. Bei Inkubation von Dehydroepiandrosteron mit Mammacarcinomgewebe von elf Patientinnen war auch bei diesen Tumoren die Fähigkeit Steroidsulfat zu bilden, sehr unterschiedlich, während einige Tumoren keine oder nur sehr geringe Aktivität zeigten, konjugierten andere lebhaft Dehydroepiandrosteron zu Dehydroepiandrosteronsulfat (55).

Östron (116),

Östradiol (1 - in drei Östrogenrezeptor negativen Tumoren und in einem Östrogenrezeptor positiven Tumor),

7 α -Hydroxydehydroepiandrosteron (53 - in vier von fünf Studien mit normalem Gewebe und in allen sieben untersuchten Tumoren.)

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteronsulfat

Mammagewebe metabolisiert auch Dehydroepiandrosteronsulfat (COUCH et al., 53; JONES et al., 116). Als Metabolite wurden identifiziert:

Dehydroepiandrosteron (53 - wobei von Tumorgewebe mehr Dehydroepiandrosteron gebildet wurde als von normalem Gewebe).

SCHILDDRÜSE:

MILLER et al. (154) haben den Metabolismus von Testosteron und Dehydroepiandrosteron durch normales Schilddrüsengewebe und Schilddrüsenkarzinom, BREUER et al. (41) den Metabolismus von Testosteron durch Schilddrüsenadenome in vitro untersucht.

A. Metabolismus von Testosteron:

a) normales Schilddrüsengewebe:

Der Metabolismus von Testosteron durch normales Schilddrüsengewebe in vitro ist gering. In zwei von drei Gewebeproben fehlte er sogar ganz (154). Insbesondere findet sich kein Hinweis auf 5α -reduzierte Metabolite.

b) Knotiges Strumagewebe und malignes Schilddrüsengewebe:

Hier ist der Metabolismus größer als in normalem Gewebe (154). Als Metabolite wurden identifiziert:

5α -Dihydrotestosteron und

5α -Androstandiol (154).

c) Schilddrüsenadenomgewebe:

Als Metabolite wurden identifiziert:

Δ^4 -Androstendion und andere Δ^4 -3-Ketosteroide (41).

B) Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Dehydroepiandrosteron wird lebhaft metabolisiert sowohl von normalem Schilddrüsengewebe als auch von Kropfgewebe und Carcinomgewebe und zwar zu dem Metaboliten:

Testosteron (154).

Kein Hinweis fand sich bei der Inkubation von Schilddrüsengewebe mit Androgenen auf 16α -hydroxylierte Derivate (154).

Glandula submandibularis

ELATTAR (59) inkubierte Δ^4 -Androsten-3,17-dion-1,2- ^3H mit Gewebe der Glandula submandibularis und Tumorgewebe der Glandula submandibularis und fand als M e t a b o l i t:

Testosteron.

Und zwar bildete Tumorgewebe signifikant mehr Testosteron aus Δ^4 -Androstendion als normales Gewebe der Glandula submandibularis.

THYMUS:

SCHINDLER und FRIEDRICH (208) untersuchten die Umwandlung von Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron und von Δ^4 -Androstendion in Östron in verschiedenen Organen, darunter dem Thymus von zehn menschlichen Feten: Sie fanden, daß Δ^4 -Androstendion zu 0,63% in Östron und Testosteron in ähnlichem Ausmaße in 5α -Dihydrotestosteron umgewandelt wird, wenn es in vitro mit Thymus Gewebe inkubiert wird.

LUNGE:

Der Metabolismus der Androgene in normalem und foetalem Lungengewebe ist in vitro untersucht worden von: ENGELHARDT, UNTERBURGER und KARL (64), HARTIALA und NIENSTEDT (94), HUTHANIEMI (107) und SCHINDLER (208). BREUER et al. (41) haben den Testosteronstoffwechsel in Bronchialcarcinomen in vitro studiert.

A. Metabolismus von Testosteron:

Dabei wurden als M e t a b o l i t e gefunden:

Δ^4 -Androstendion (64, 94) und

5 α -Dihydrotestosteron (208).

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

Bei Inkubation mit foetalem Lungengewebe wurde als M e t a b o l i t gefunden:

Östron und zwar 1,66% (208).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Als M e t a b o l i t e bei Inkubation von Lungengewebe mit Dehydroepiandrosteron wurden nachgewiesen:

Dehydroepiandrosteronsulfat,

7 α -Hydroxydehydroepiandrosteron,

16 α -Hydroxydehydroepiandrosteron,

5 -Androsten- 3 β ,17 β -diol,

16 -Hydroxy-Dehydroepiandrosteronsulfat und

5 - Androsten-3 β ,17 β -diol (107).

D. Metabolismus von Dehydroepiandrosteronsulfat:

Als M e t a b o l i t e bei Inkubation von Lungengewebe mit Dehydroepiandrosteronsulfat wurden nachgewiesen:

16 α -Hydroxydehydroepiandrosteronsulfat und

5 - Androsten - 3 β , 17 β -diol (107).

NIERE:

Der Metabolismus von Androgenen durch Nierengewebe in vitro ist untersucht worden durch: ENGELHARDT et al. (64), HUHTANIEMI und VIHKO (106) und SCHINDLER et al. (208).

A. Metabolismus von Testosteron:

Testosteron wird von Nierengewebe nicht in erkennbarem Maße metabolisiert (64), lediglich f e t a l e s Nierengewebe bildet etwa 1,5% 5 α -Dihydrotestosteron aus Testosteron (208).

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

Bei Inkubation von foetalem Nierengewebe mit Δ^4 -Androstendion entsteht als M e t a b o l i t

Östron und zwar 1,52% (208).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Bei Inkubation mit foetalem Nierengewebe wurden als M e t a - b o l i t e nachgewiesen:

5 - Androsten-3 β ,17-diol, 3,2% -

16 α -Hydroxydehydroepiandrosteron, 0,7% - und

Dehydroepiandrosteronsulfat, 0,2% (106).

D. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron-Sulfat:

Dehydroepiandrosteron-Sulfat wird ebenfalls von foetalem Nierengewebe metabolisiert. Als M e t a b o l i t e wurden nachgewiesen:

5 - Androsten-3 β ,17 β -diol-monosulphat und

16 α -Hydroxydehydroepiandrosteron-monosulfat (106).

IV. Androgenmetabolismus in Geweben:

BINDEGEWEBE:

Untersuchungen mit Fibroblastenkulturen aus dem Unterhautbindegewebe zeigten, daß von diesen Zellen ebenfalls Testosteron metabolisiert wird (MULAY et al., 159 ; PINSKY et al., 174, 175; SAENDER et al., 196; SHANIES et al., 214). Dabei traten als Metabolite auf:

4⁴-Androstendion (159, 175, 196, 214),

5 α -Androstandion (159, 175, 196),

Androsteron (159, 175, 196, 214),

5 α -Androstan-3 α ,17 β -diol (159, 175, 214),

5 α -Dihydrotestosteron (159, 175, 214)

5 α -Androstan-3 β ,17 β -diol (159, 214),

Epiandrosteron (159) und

polare nicht identifizierte Metabolite (159).

Durch Medroxyprogesteronacetat wird die Androstandioliol-Bildung aus Testosteron herabgesetzt (196), gleichzeitig erhöht sich die DHT-Bildung. Offenbar wird die 3 α -Hydroxysteroiddehydrogenase, die die Reaktion $\text{DHT} \longrightarrow \text{5}\alpha\text{-Androstandioliol-3}\alpha\text{17}\beta$ katalysiert, durch Medroxyprogesteronacetat gehemmt.

Fibroblasten verschiedener anatomischer Herkunft zeigten ein unterschiedliches Stoffwechselverhalten. Zellen aus Genitalhaut wiesen einen rascheren und ausgeprägteren Stoffwechsel von Testosteron zu 5 α -hydrierten Verbindungen auf als Fibroblasten aus Nicht-Genitalhaut wie Bauchhaut und Haut aus der Regio deltoidea (159, 174).

Der Betrag des Testosterons, der über den 17 β -Hydroxy-Weg metabolisiert wird im Gegensatz zum 17-Keto-Weg, wird durch das

17 β -OH/17-O-Verhältnis anschaulich ausgedrückt. Nach SHANIES et al. (214) ist das Verhältnis 17 β -Hydroxyl-/17-Ketoverbindungen in Fibroblasten männlicher und weiblicher Kinder und erwachsener Frauen hoch, was zeigt, daß Testosteron hauptsächlich auf dem 17 β -Hydroxyweg metabolisiert wird, während bei Männern die Fibroblasten ein anderes Stoffwechselverhalten mit einem viel niedrigerem 17 β -Hydroxy/17-Keto-Verhältnis zeigen. Dem widersprechen jedoch PINSKY et al. (175). Sie fanden keinen signifikanten Unterschied im Testosteron-Metabolismus bei Fibroblasten von Männern und Frauen und im 17 β -OH/17-O-Verhältnis.

PINSKY et al. (175) stellten damit auch die von SHANIES et al. (214) angegebene Möglichkeit, Träger des Syndroms der testikulären Feminisierung am Stoffwechselverhalten ihrer Fibroblasten zu erkennen, in Frage. SHANIES et al. (214) hatten gefunden, daß bei drei Kindern mit dem Syndrom der testikulären Feminisierung die Fibroblasten Testosteron hauptsächlich auf dem 17-Keto-Weg abbauten. Auch die Fibroblasten der Mütter dieser Kinder zeigten beim Testosteronabbau ein viel niedrigeres 17 β -Hydroxyl-/17-Keto-Verhältnis als normale Frauen (214).

FETTGEWEBE:

Als erste berichtete die Gruppe um KARL (62, 64, 120) über den Metabolismus von Androgenen durch Fettgewebe in vitro. Es folgten Arbeiten von BOLT und GÖBEL (39), NIMROD und RYAN (162) und SCHINDLER et al. (207).

A. Metabolismus von Testosteron:

Bei Inkubation von Testosteron mit Fettgewebe (39, 62, 64, 120, 162) wurden als M e t a b o l i t e gefunden:

Δ^4 -Androstendion (62, 64, 120),

Und zwar sind nach 30 Minuten etwa 10%, nach 8 Stunden etwa 50 - 90% und nach 24 Stunden etwa 95% des Testosterons zu Δ^4 -Androstendion transformiert (62).

Östron (39, 162),

17 β -Östradiol (39, 162) und

Östriol und zwar weniger als 0,01% (39).

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

Bei Inkubation von Δ^4 -Androstendion mit Fettgewebe (39, 62, 120, 162) wurden als M e t a b o l i t e gefunden:

Testosteron (62, 120),

Die Transformation von Δ^4 -Androstendion zu Testosteron war mit 2% nur gering (62). Das Gleichgewicht der von einer 17 β -Hydroxyoxydo-Reduktase katalysierten Reaktion ist zu Gunsten der dehydrierten Verbindung verschoben.

Östron (39, 162, 207),

17 β -Östradiol (39, 162, 207) und

Östriol und zwar weniger als 0,01% (39).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Bei Inkubation von Dehydroepiandrosteron mit homogenisiertem Fettgewebe (39) wurden als M e t a b o l i t e gefunden:

Östron (39),

Östradiol (39) und

Östriol (39).

Fettgewebe der Brust bei Mammacarcinom war genauso aktiv wie normales Brustgewebe, nämlich 1 - 4 pg/g Fettgewebe/ 90 Min. Diese Werte liegen im Bereich der Werte, die für Fettgewebe der Bauchdecken gefunden wurden (1 - 27 pg/g Fett/90 Min.). Wurde das Achselfettgewebe mit dem Brustfettgewebe derselben Patientin verglichen, so war die Aktivität des Achselfettgewebes stets 5 - 10 mal größer (162).

Fettgewebe männlicher und weiblicher Personen metabolisiert Androgene quantitativ und qualitativ etwa gleich (ENGELHARDT, 62). Bemerkenswert ist jedoch, daß bei gleicher Versuchsanordnung das Verhältnis von zugesetztem Hormon und nachgewiesenen Metaboliten im Fettgewebe einzelner Patienten sehr unterschiedlich ist (62).

Der Androgenmetabolismus des Fettgewebes läßt zwei Wege erkennen: Zum einen die Umwandlung des biologisch aktiven Hormons Testosteron in einen inaktiveren Metaboliten, das Δ^4 -Androstendion. Zum anderen entstehen durch die Aromatisierung der Androgene beträchtliche Mengen Östrogene, so daß das Fettgewebe insgesamt, besonders bei adipösen Personen, eine bedeutende extragonadale Östrogenquelle darstellen kann (207).

MUSKELGEWEBE:

Über den Androgenmetabolismus im menschlichen Skelettmuskel in vitro liegen bis jetzt nur wenige Angaben vor:

ENGELHARDT et al. (64) fanden, daß unter den von ihnen angewandten Bedingungen Testosteron vom menschlichen Skelettmuskel nicht in nennenswertem Umfang metabolisiert wurde. KELCH et al. (124) fanden ebenfalls, daß im Skelettmuskel des Erwachsenen Testosteron in - vitro - nicht zu 5α -Dihydrotestosteron reduziert wird oder wie in einem Fall bei einem männlichen Skelettmuskel nur in sehr geringem Ausmaß. PROUT et al. (177) fanden, daß im Musculus rectus 8,7% Testosteron aufgenommen wurden und zu 8,3% in 5α -Dihydrotestosteron umgewandelt. Im f e t a l e n weiblichen wie männlichen Skelettmuskel wird Testosteron sehr i n t e n s i v zu 5α -Dihydrotestosteron reduziert (124). RAITH et al. (178) fanden, daß 5α -Dihydrotestosteron im quergestreiften Muskel des Menschen in 3α , 5α -Androstandiol umgewandelt wird.

NERVENGEWEBE:

Über den Androgenmetabolismus in vitro des menschlichen fetalen Hirns liegen Arbeiten vor von JAFFE (109), KNAPSTEIN et al. (128), MICKAN (144, 145), NAFTOLIN, RYAN et al. (160, 161, 194), und SCHINDLER und FRIEDRICH (204, 208).

A. Metabolismus von Testosteron:

Bei Inkubationen mit Testosteron (JAFFE 109; MICKAN 144, 145, und SCHINDLER 204, 208) wurden als M e t a b o l i t e gefunden:

Δ^4 -Androstenion (109) und

5α -Dihydrotestosteron (109, 144, 145, 204, 208).

Homogenate des fetalen Cortex wandeln weniger Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron um als Homogenate des Hypothalamus (Cortex: 0,9% gegenüber 3% bei Homogenaten von Hypothalamus SCHINDLER, 208).

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

Bei Inkubationen von Gewebe des limbischen Systems und des Hypothalamus (NAFTOLIN et al., 160, 161, 194; SCHINDLER, 208) wurden als M e t a b o l i t e gefunden:

Östron (160, 161, 194, 208) und

Östradiol (160, 161, 194).

Während Gewebe vom limbischen System und vom Hypothalamus des menschlichen Feten Δ^4 -Androstendion aromatisiert, ist das Cortexgewebe inaktiv (160, 161, 194), bzw. nur sehr wenig aktiv mit nur 0,025% gegenüber dem Hypothalamus mit 0,4% (SCHINDLER, 208).

Durch Zusatz von nicht markiertem Östrogen erhöht sich der Ertrag an aus Δ^4 -Androstendion entstehenden Östrogenen, was auf einen weiteren Metabolismus dieser Stoffwechselprodukte hinweist (194). Unter diesen Umständen beobachteten auch RYAN et al. eine geringe Aromatisierung durch den Cortex (194).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Beim Metabolismus von Dehydroepiandrosteron durch Gehirngewebe in vitro (KNAPSTEIN et al., 128) entstehen als M e t a b o - l i t e:

Dehydroepiandrosteronsulfat,

Androstendiol,

16-OH-Dehydroepiandrosteron,

16-Keto-Androstendiol und

Androstentriol (128).

Nach Inkubation von frischem fetalem Hirn (12. Woche - Therapeutischer Abortus) mit ^3H -Dehydroepiandrosteron war 5,9% des freien Steroids sulphokonjugiert worden, über 30% war hauptsächlich zu Ring D hydroxylierten Δ^5 -Metaboliten umgewandelt worden (128).

BLUT:

BLAQUIER et al. (36, 37) und die Gruppe um KARL (179, 180, 181) haben den Androgenmetabolismus des menschlichen Blutes in vitro an Venenblut von Gesunden und Hirsuten (36, 37) und an Leukocyten von Gesunden und von Patienten mit Leukosen (179, 180, 181) erforscht. VAN DER MOLEN et al. (156) untersuchten den Androgenmetabolismus in Erythrocyten und Plasma und WOTIZ et al. (246) im Serum.

A. Metabolismus von Testosteron:

Als M e t a b o l i t e wurden gefunden:

Δ^4 -Androstendion (37, 156, 179, 180, 181),

Epitestosteron (36),

Δ^4 -Androstendiol (37),

Androsteron (181) und

5α -Dihydrotestosteron (179, 180, 181: stets n u r in

Leukocyten von Patienten mit myeloischer oder lymphatischer Leukämie)

Der Nachweis von 5α -Dihydrotestosteron war deshalb überraschend, weil vorher eine 5α -Reduktion von Testosteron nur in sogenannten Androgenerfolgsorganen gefunden wurde, in Organen, deren Entwicklung und Funktion von den männlichen Sexualhormonen beeinflusst ist. Es erhebt sich die Frage, ob dies eine Eigenschaft der malignen Zelle ist oder mit dem unterschiedlichen Funktionszustand der Leukocyten zusammenhängt.

B. Metabolismus von Δ^4 -Androstendion:

Als M e t a b o l i t e wurden gefunden:

Testosteron (37, 179, 180),

Δ^4 -Androstendiol (37),

5α -Androstandion (179, 180, 181: es entsteht im Gegensatz zu 5α -Dihydrotestosteron auch bei Inkubation mit Leuko-

cyten von Gesunden) und

Androsteron (179, 180), sowie in einigen Fällen

Epitestosteron (36).

C. Metabolismus von Dehydroepiandrosteron:

Als M e t a b o l i t e wurden gefunden:

Testosteron (37),

Δ^4 -Androstendion (37) und

Δ^5 -Androstendiol (37).

V. Androgenmetabolismus

bei Pseudohermaphroditismus masculinus:

Mit Pseudohermaphroditismus masculinus wird das Vorhandensein von männlichen Keimdrüsen und männlichem Kerngeschlecht bei weiblichem Phänotyp (vollständig oder weniger ausgeprägt) bezeichnet. Unter den verschiedenen Typen des Pseudohermaphroditismus masculinus gehen zwei auf Androgenunempfindlichkeit in unterschiedlichen Bereichen zurück (CHAN und O'MALLEY, 51). Es sind dies das Syndrom des 5 α -Reduktase-Defektes und das Syndrom der testikulären Feminisierung.

a) Das Syndrom des 5 α -Reduktase-Defektes:

Dieser Typ des Pseudohermaphroditismus masculinus, auch Wilson Typ 2 (WALSH et al., 235) oder pseudovaginale perineoscrotale Hypospadie genannt, wird autosomal recessiv vererbt. Wegen der hochgradigen Hypospadie und einer unterentwickelten, blind endigenden Vagina werden die Patienten bei Geburt meist für Mädchen gehalten. Es sind gleichzeitig Strukturen des Wolfschen Ganges vorhanden (Epididymis, Vas deferens und Samenbläschen), während Gewebe, die sich vom Urogenitalsinus und der Anlage der äußeren Genitalien ableiten, femininen Charakter haben. In der Pubertät tritt bei den bis dahin meist als Mädchen aufgezogenen Patienten eine Virilisierung auf, die Stimme wird tiefer, die Muskelmasse nimmt zu, der bei Geburt clitorisähnliche Phallus wächst, die Testes descendieren. Die Prostata bleibt klein bzw. nicht vorhanden, der Bartwuchs mangelhaft. Akne und Veränderung des Haaransatzes unterbleibt. Die psychosexuelle Orientierung ist männlich. Bei Hodenbiopsien zeigten sich normale Leydig'sche Zellen und vollständige Spermatogenese (IMPERATO-McGINLEY et al., 108). So ist der Defekt bei Geburt beschränkt auf die inkomplette Differenzierung der männlichen äußeren Genitalien und in der Pubertät auf den spärlichen bzw. fehlenden Bartwuchs, auf die fehlende Veränderung des Haaransatzes und die kleinbleibende bzw. nicht vorhandene Prostata (108). Die Plasma-Testosteron-

Konzentration dieser Individuen bewegt sich im Bereich der normalen männlichen Werte. Die 5α -Dihydrotestosteron-Konzentration war jedoch deutlich herabgesetzt. Auch wurde infundiertes Testosteron nur zu ungefähr einem Sechstel des bei normalen Männern gefundenen Wertes zu 5α -Dihydrotestosteron metabolisiert (108).

Bei Inkubationen von perinealer Haut, Epididymis und Phallus dieser Patienten mit Testosteron (WALSH et al., 235) war die 5α -Dihydrotestosteronbildung verglichen mit Kontrollgewebe von gesunden Personen und Patienten mit anderen Formen des Pseudohermaphroditismus deutlich herabgesetzt, nämlich so niedrig, daß eine exakte Messung nicht möglich war.

In Anbetracht der Tatsache, daß 5α -Dihydrotestosteron in der Fetalzeit das für die männliche Differenzierung der äußeren Genitalien verantwortliche Hormon ist, wäre es denkbar, daß die mangelnde 5α -Dihydrotestosteron-Bildung in diesen Geweben die Ursache der Fehlentwicklung bei dieser Art des Pseudohermaphroditismus ist. Es ist jedoch jetzt noch nicht auszuschließen, daß die erniedrigte 5α -Dihydrotestosteron-Bildung lediglich die Folge eines anderen Defektes der Testosteronwirkung ist.

b) Das Syndrom der testikulären Feminisierung:

Patientinnen mit dem Syndrom der testikulären Feminisierung (= TF) sind phänotypisch Frauen, genotypisch haben sie die Konfiguration XY. Sie werden auch als "Hairless women with testes" bezeichnet (WILKINS L. zit. nach NORTHCUTT et al., 163). Da die Hoden normale Mengen an Androgenen produzieren, spricht man von "Androgenresistenz". Zunächst dachte man, diese Androgenresistenz sei auf mangelnde 5α -Dihydrotestosteron-Bildung aus Testosteron zurückzuführen (HEINRICHS et al., 100; NORTHCUTT et al., 163).

Heute liegen eine Reihe von in vitro-Studien an Haut von Patienten mit testikulärer Feminisierung vor, so von HEINRICHS et al. (100), ENGELHARDT und KARL (63), JENKINS und ASH (111, 113, 114), KUTENN et al. (129), ROSENFELD et al. (193), WILSON

und GLOYNA (241) bzw. WALKER (242). Während HEINRICHS et al. (100) bei Inkubation von Haut eines Patienten mit testikulärer Feminisierung keine Umwandlung von Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron fanden, wiesen andere Autorengruppen eine geringe 5α -Dihydrotestosteron-Bildung (129 - in einem Fall mit der kompletten Form der testikulären Feminisierung - 163, 193, 241, 242 - die beiden letzten an Labia majora von Patienten mit testikulärer Feminisierung) und sogar in vielen Fällen normale Beträge von Dihydrotestosteron nach (63, 113, 114, 129 - bei drei inkompletten Fällen, vgl. oben-, 241 und 242 - die beiden letzteren an Haut vom Mons pubis).

Schließlich bestätigt auch eine Arbeit von STRICKLAND und FRENCH (222), daß die bei testikulärer Feminisierung zugrundeliegende Störung nicht die fehlende Bildung von 5α -Dihydrotestosteron aus Testosteron ist. Sie zeigten, daß die Zufuhr von 5α -Dihydrotestosteron bei testikulärer Feminisierung unbeantwortet bleibt.

Die Gruppe um MIGEON (122, 123, 143) hat nun kürzlich den Beweis erbracht, daß die Erscheinung der testikulären Feminisierung auf die Mutation eines an das X-Chromosom gebundenen Gens zurückzuführen ist, die einen Defekt des 5α -Dihydrotestosteron-Rezeptors zur Folge hat.

D i s k u s s i o n :

Alle Organe und Gewebe in denen Testosteron in vitro zu Δ^4 -Androstendion metabolisiert wird und umgekehrt Δ^4 -Androstendion zu Testosteron, müssen ein Enzym besitzen, das diese Reaktion katalysiert, nämlich die 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase. Das Gleichgewicht dieser Reaktion ist dabei zu Gunsten der dehydrierten Verbindung verschoben.

Biologisch bedeutet das Vorkommen dieser Reaktion eine Inaktivierung, da Δ^4 -Androstendion eine schwächere Androgenwirkung zeigt als Testosteron.

Untersuchungen an menschlichem Prostatagewebe haben gezeigt, daß hier der größte Teil der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Aktivität in der Mitochondrienfraktion lokalisiert ist (8, 48). Als Coenzyme werden NAD^+ und NADP^+ bzw. NADH und NADPH benötigt (220).

Aus Δ^4 -Androstendion kann weiter durch Einwirkung des Enzyms 5 α -Reduktase 5 α -Androstandion entstehen, aus diesem wieder mit Hilfe des Enzyms 3 α -Hydroxysteroiddehydrogenase Androsteron, das weiter zu 5 α -Androstandiol-3 α -17 β reduziert werden kann. Durch Katalyse der Enzyme 3 α - oder 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase entstehen 3 α -Androstandiol oder 3 β -Androstandiol.

Wobei HAY und HODGINS (98) darauf hinweisen, daß es von der Art der Versuchsbedingungen abhängt, ob 3 α -Androstandiol oder 3 β -Androstandiol bevorzugt entsteht. Sie fanden, daß bei Inkubationen mit dem Krebs-Ringer-System die Bildung von 3 α -Hydroxysteroiden gegenüber der Bildung von 3 β -Hydroxysteroiden bevorzugt wurde, bei Inkubationen mit dem Tris-System war es umgekehrt. Es scheint, daß Einfrieren des Gewebes, wie es für die Cryostatschnitte bei den Tris-Inkubationen erforderlich ist, die 3 α -Hydroxysteroiddehydrogenase hemmt.

Sowohl die 5 α -Reduktase als auch die 3 α - und die 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase benötigen NADPH als Cofaktor.

5 α -Dihydrotestosteron entsteht aus Testosteron durch Einwir-

kung der 5α -Reduktase oder aus 5α -Androstan-diol- 3α - 17β durch die 3α -Hydroxysteroiddehydrogenase.

Auffallend ist, daß die Androgene Testosteron, Δ^4 -Androstendion und Dehydroepiandrosteron vor allem in ihren Erfolgsorganen, das sind die Organe, an denen die Androgene ihre Hauptwirkung entfalten, deren Entwicklung, Wachstum und Funktion sie beeinflussen: nämlich Prostata, Samenbläschen, Haut und deren Anhangsgebilden, zu 5α -Dihydrotestosteron metabolisiert werden.

Daneben ist 5α -Dihydrotestosteron als Androgenmetabolit in geringen Mengen in Testis, Ovar, Nebenniere, foetalem Gehirn, Muskel (177 - während andere Autoren keine bzw. nur eine ganz geringe 5α -Dihydrotestosteronbildung fanden: 64), Thymus, foetaler Lunge, foetaler Niere, Mamma und Leukocyten von Patienten mit myeloischer oder lymphatischer Leukämie gefunden worden.

Daß gerade in den androgenen Erfolgsorganen, den Organen, an denen die Androgene ihre stärkste Wirkung entfalten, als Metabolit der männlichen Geschlechtshormone 5α -Dihydrotestosteron entsteht, paßt zu der schon länger bekannten Tatsache, daß in Bioassays 5α -Dihydrotestosteron eine merklich stärkere Androgenwirkung als das Testosteron selbst hat, wie aus Tabelle 2 und 3 vorgeht:

?	Samenblase	Ventrale Prostata	Kapaunkamm
Testosteron	1	1	1
5 α -Dihydrotestosteron	2	2,6	0,75
Androstan-3 α , 17 β -diol	0,3	0,25	0,75
Androstan-3 β , 17 β -diol	0,1	0,03	0,02
Androsten-4- en-3,17-dion	0,2	0,39	0,12
Androstan-3,17- dion	0,14	0,33	0,12
Androsteron	0,1	0,53	0,1
Dehydroepi- androsteron	0,03	0,3	0,16

Tab. 2: Relative biologische Aktivitäten von C₁₉-Steroiden
(nach VIDA: zitiert nach TAMM, - 227 -).

BAULIEU et al. (25) haben an Kulturen von Rattenprostatagewebe gefunden, daß das 5 α -Dihydrotestosteron eine hyperplasiogene Wirkung hat, dagegen nicht die Sekretion beeinflusst, während sein Metabolit 5 α -Androstan-3 β ,17 β -diol eine gezielte Steigerung der Sekretion hervorruft. Alle 5 β -Androstanderivate waren praktisch inaktiv. Testosteron ließ im Vergleich zu seinen 5 α -Derivaten eine geringere biologische Wirkung erkennen.

Steroid	Sekretion	Hyperplasie
Testosteron	+	(+)
5 α -Dihydrotestosteron	-	++
Androsteron	(+)	+
5 α -Androstan-3 β ,17 β diol	++	-
5 α -Androstan 3 α ,17 β -diol	-(+)	-(+)
5 α -Androstan-3,17-dion	(+)	(+)
5 β -Dihydrotestosteron	(+)	-
5 β -Androstan-3,17-dion	-(+)	-
5 β -Androstan-3 α ,17 β -diol	-	-

Tab. 3: Die Wirkung von C₁₉-Steroiden (35×10^{-6} M) auf das Epithel von Prostatakulturen (nach BAULIEU, 25).

Aus den zur Zeit über den extrahepatischen Androgenstoffwechsel vorliegenden Studien, über die der Hauptteil dieser Arbeit einen Überblick gibt, geht hervor:

Die Androgene werden außerhalb der Leber ebenfalls in jedem der untersuchten Organe metabolisiert! Dies geschieht im wesentlichen auf drei Arten:

1. Über den 17 - Oxo - Stoffwechselweg:

Die Ketogruppe am C - Atom - 17 bleibt dabei erhalten, bzw. es wird die Hydroxylgruppe am C - Atom - 17 oxidiert.

Als Metabolite entstehen dabei hauptsächlich Δ^4 -Androstendion und Androsteron bzw. Epiandrosteron, alles 17 - Oxo - Steroide mit abnehmender Androgenwirkung in Bioassaysystemen.

Bis zum Δ^4 -Androstendion ist dieser Weg in jedem bisher untersuchten Organ möglich.

2. Über den 17 - Hydroxyl - Stoffwechselweg:

Die Hydroxylgruppe am C - Atom - 17 bleibt dabei erhalten, bzw. die Ketogruppe am C - Atom - 17 wird zur Hydroxylgruppe reduziert.

Als Metabolite entstehen dabei hauptsächlich 5α -Dihydrotestosteron und die 5α -Androstandiole, alles 17 - Hydroxysterioide mit stärkerer Androgenwirkung als die Substrate.

Dieser Weg ist charakteristisch für die Erfolgsorgane der Androgene: Prostata, Haut und Haarfollikel.

3. Über die Aromatisierung zu Östrogenen:

Dieser Stoffwechselweg ist nachgewiesen in Testis, Ovar, Nebenniere, Gehirn, Fettgewebe, Thymus, foetaler Niere und Lunge, in der Mamma und im Haarfollikel.

Als Metabolite entstehen Östrogene.

Im Gegensatz zum Androgenstoffwechsel in der Leber treten 5 β -reduzierte Produkte im extrahepatischen Metabolismus dieser Hormone nur ausnahmsweise auf. So ist bei Inkubationen mit Nebennierengewebe Ätiocholanolon, mit Prostatagewebe 5 β -Androstan-3 α ,17 β -diol und mit Haut Ätiocholanolon und - in einem einzigen Experiment - 5 β -Androstandion nachgewiesen worden.

Die Bedeutung der drei Stoffwechselwege:

Der 17 - Oxo- Weg könnte Bedeutung für die "Entgiftung (MILNE, 155)" der Androgene haben, da durch ihn Produkte mit geringerer Androgenwirkung entstehen.

Der 17 - Hydroxyl - Stoffwechsel - Weg liefert das 5 α -Dihydrotestosteron (= 17 β -Hydroxy-5 α -Androstan-3-on). Dieses 5 α -Dihydrotestosteron ist in Bioassays wirksamer als Testosteron selbst, wie aus Tabelle 2 und 3 hervorgeht. Es vermittelt die meisten Wirkungen des Testosterons in dessen Erfolgsorganen, so daß das Testosteron selbst vielfach als "P r ä h o r m o n" bezeichnet wird. Besonders das androgenabhängige Wachstum wird durch 5 α -Dihydrotestosteron vermittelt. Auf welche Weise 5 α -Dihydrotestosteron wirkt, ist noch nicht restlos ausgeklärt. Eine große Rolle könnten auch hier die Rezeptoren spielen, Proteine im Cytoplasma und im Kern, an die das 5 α -Dihydrotestosteron gebunden wird. Im Nukleus ruft dann das 5 α -Dihydrotestosteron Transskription oder Translation der dort gespeicherten genetischen Information oder beides zugleich hervor. Den ersten Beweis für die zentrale Bedeutung des 5 α -Dihydrotestosterons erbrachten BRUCHOVSKY und WILSON (42), als sie normalen und funktionell hepatektomierten Ratten Testosteron verabreichten und 5 α -Dihydrotestosteron in den Nuclei der Rattenprostata nachweisen konnten. Zu dem gleichen Ergebnis kamen unabhängig

davon ANDERSON⁷ und LIAO (9).

Zu betonen ist noch einmal, daß die Bildung von 5α -Dihydrotestosteron charakteristisch ist für Organe, die die Hauptorte der Androgenwirkung sind, die sog. E r f o l g s o r g a n e oder Zielorgane der Androgene: Prostata, Samenbläschen, Epididymis, Haut- und Haarfollikel. Darüber hinaus ist in neuerer Zeit die Bildung von 5α -Dihydrotestosteron bei der Inkubation mit Androgenen auch in Mammagewebe und im Mammacarcinom nachgewiesen worden. Interessant ist auch, daß Leukocyten von Patienten mit myeloischer oder lymphatischer Leukämie Androgene in 5α -Dihydrotestosteron metabolisieren, nicht jedoch Leukocyten von Gesunden.

Die A r o m a t i s i e r u n g der Androgene, zu der das Fettgewebe und einige Organe, so Testis, Ovar, Nebenniere, Gehirn, Thymus und foetale Lunge, Niere, Mamma und Haarfollikel befähigt sind, könnte als z u s ä t z l i c h e Ö s t r o g e n q u e l l e Bedeutung haben. Zwar ist die Aktivität z.B. der Fettzelle mit 1 - 200 pg/Gramm Fettgewebe/90 Min. gering, insgesamt können jedoch besonders bei adipösen Menschen auf diese Weise mehrere Mikrogramme Östrogen entstehen. So ist es vorstellbar, daß gerade das Fettgewebe mit seiner Fähigkeit, das in der Nebennierenrinde gebildete Δ^4 -Androstendion und Dehydroepiandrosteron zu Östrogenen zu metabolisieren, dazu beiträgt, daß nach der Menopause oder auch nach Ovariectomie der weibliche Habitus erhalten bleibt.

Auffallend ist, daß Fettgewebe von Patientinnen mit Corpuscarcinom Δ^4 -Androstendion vermehrt in Östron umwandelt, nämlich zu 0,1% gegenüber 0,027% bei Fettgewebe anderer Patientinnen. (SCHINDLER, 207). Es ist auch seit langem bekannt, daß Corpus-Carcinom-Trägerinnen häufig adipös sind, so daß also insgesamt noch mehr Östron durch den Metabolismus von Δ^4 -Androstendion gebildet werden als bei Vergleichspersonen. Einer langanhaltenden Östrogenwirkung wird aber vielfach eine canzerisierende Wirkung zugesprochen, unter anderem, weil das Corpus-Carcinom nicht selten mit einem Granulosazell-Tumor kombiniert ist (KERN, 125)

und die Östrogen bedingte glanduläre Hyperplasie häufig der Vorgänger oder Begleiter des Corpuscarcinoms ist (DALLENBACH - HELLWEG, 54). So gesehen, könnte die Fähigkeit des Fettgewebes Androgene aromatisieren zu können, eine Bedeutung bei der Entstehung des Corpus-Carcinoms haben.

Die Ergebnisse der einzelnen Autoren lassen sich vor allem in q u a n t i t a t i v e r Hinsicht nicht immer miteinander vergleichen. Dies hat verschiedene Gründe.

Zum einen spielt der Zeitfaktor eine Rolle: Der Betrag des wiedergefundenen radioaktiven 5α -Dihydrotestosteron, 3α - und 3β -Androstandiol nach Inkubation mit suprapubischer Haut verändert sich z.B. mit der Länge der Inkubation (KUTTENN und MAUVAIS-JARVIS, 129).

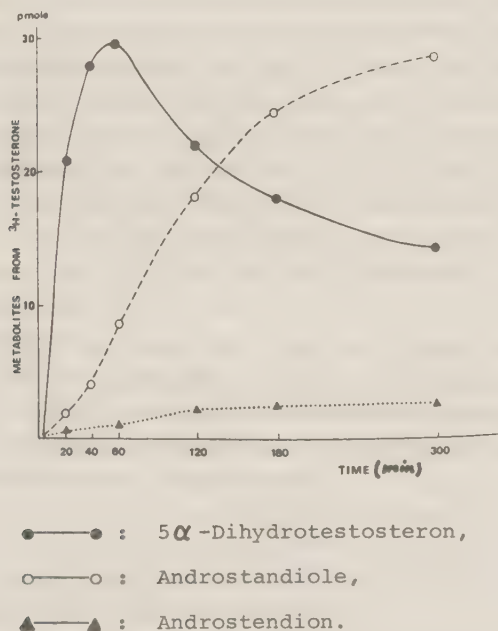


Abb. 8: Zeitverlauf der Bildung der verschiedenen Metabolite von ^3H -Testosteron nach Inkubation mit 200mg menschlicher Pubeshaut eines normalen Mannes (KUTTENN und MAUVAIS-JARVIS, 129). Vgl. S. 26.

Zum anderen spielen die verwendeten Cofaktoren eine Rolle. Für die 5α -Reduktion des Testosterons in Erfolgsorganen ist in vitro NADPH als Cofaktor erforderlich (CHAMBERLAIN et al., 48). Auch die Behandlung des Gewebes vor der Inkubation spielt eine Rolle. So scheint Einfrieren des Gewebes die 3α -Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu hemmen (HAY und HODGINS, 98). Das führt zu unterschiedlichen Ergebnissen bei Inkubationen im Krebs-Ringer-System (frisches, ungefrorenes Gewebe) und im Tris-System (gefrorenes Gewebe). So fanden HODGINS und HAY 1971, daß bei Inkubationen von Cryostat-Schnitten der Haut mit Dehydroepiandrosteron der Abbau nur bis Androstendion und Androstendiol ging, bei Inkubation von frischem ungefrorenem Gewebe in einem Krebs-Medium der Abbau jedoch weiterschritt bis zu Testosteron und darüber hinaus. Bei Inkubation von Haut der Schulter im Krebs-Ringer-System mit Testosteron, Androstendion oder Dehydroepiandrosteron überwiegt die Bildung der 3α -hydroxylierten Metabolite Androsteron und 3α -Androstendiol gegenüber den 3β -hydroxylierten Metaboliten Epiandrosteron und 3β -Androstendiol, im Tris-System ist die Situation umgekehrt (HAY und HODGINS, 98).

Speziell bei der Haut spielt wohl auch das Alter des Spenders eine Rolle. So könnte die vermehrte Umwandlung von Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron bei Akne-Patienten (SANSONE und REISNER, 199) darauf zurückgehen, daß die Haut dieser jungen Menschen mehr aktive Talgdrüsen enthält (HAY und HODGINS, 98), wo möglicherweise androgenabbauende Enzyme hauptsächlich lokalisiert sind (BAILLIE et al., 17), als die Haut der Kontrollpersonen unspezifischen Alters. Das scheint jedoch nicht für suprapubische Haut zu gelten, wo anscheinend das Alter die Fähigkeit, Testosteron zu metabolisieren, nicht beeinflußt (JENKINS und ASH, 111), sei es, weil suprapubische Haut weniger Talgdrüsen enthält, oder weil sich hier die Aktivität der Talgdrüsen mit dem Alter nicht ändert.

Was ist nun der Sinn dieses Metabolismus der Androgene in den Organen und Geweben außerhalb der Leber?

Teleologisch betrachtet sollte es nach BAULIEU (22) keinen Metabolismus geben in den Drüsen, die Hormone produzieren, auch nicht im Blut, in dem sie transportiert werden und nicht in den Erfolgsorganen, wo sie wirken, sondern nur in den metabolisierenden Organen. Wie wir gesehen haben, ist dem jedoch nicht so. Was kann das nützen?

Betrachten wir noch einmal das Schicksal der Androgene in unserem Körper: Das in der Nebennierenrinde und in den Gonaden aus der Vorstufe Cholesterin synthetisierte Androgen (H) wird ins Blut sezerniert und dort an Proteine, z.T. an spezifische Plasmaproteine, gebunden (H_p). Nach Verteilung in verschiedene "Kompartimente" tritt das Hormon im Erfolgsorgan, vermutlich wieder in freier Form, mit einem Rezeptorsystem in Verbindung. Im metabolisierenden Organ, das gleichzeitig auch Erfolgsorgan sein kann, findet der Umbau des biologisch aktiven Hormons zum Metaboliten (HM) und die Konjugation mit Glukuron- oder Schwefelsäure statt (HMK). Wieder in die Blutbahn gelangt, werden die jetzt wasserlöslichen Steroidhormonester mit unterschiedlicher Clearance ausgeschieden (BAULIEU, 22).

Die Produktion der Steroide wird abhängig von der Konzentration der Hormone im Blut (feedback-Mechanismus) durch trope Hormone des Hypophysenvorderlappens stimuliert, nämlich durch ACTH und ICSH.

Andererseits wird die Hormonkonzentration im Blut durch die Geschwindigkeit und das Ausmaß von Abbau und Ausscheidung bestimmt.

Durch Veränderungen der Bindung an spezifische Plasmaproteine kann die biologisch aktive Konzentration eines Steroids ebenfalls beeinflusst werden (KARL, 119).

In dieses feine Zusammenspiel von Faktoren, das eine genaueste Steuerung der augenblicklich im Körper vorhandenen Hormonkonzentration ermöglicht, scheint nun der extrahepatische Androgenmetabolismus l o k a l eingreifen zu können, sei es im Sinne der Abschwächung der Androgenwirkung über den 17-Oxo-Stoffwechselweg, sei es im Sinne einer Verstärkung der Androgenwirkung über den 17-Hydroxyl-Stoffwechselweg, oder, sei es schließlich durch eine völlige Veränderung der Hormonwirkung durch die Aromatisierung der Androgene zu Östrogenen.

Zusammenfassung:

Die männlichen Geschlechtshormone, die Androgene, werden von den Gonaden und der Nebennierenrinde sezerniert. Zusätzlich werden die Androgene durch periphere metabolische Conversion anderer Steroide und durch Interconversion außerhalb des Testis, des Ovars und der Nebennierenrinde produziert. Die so entstandenen Androgene werden rasch wieder metabolisiert. Hauptort dieses Metabolismus ist die Leber. Aber auch Gewebe außerhalb der Leber besitzen Enzyme, die einen Metabolismus der Androgene möglich machen, so der Testis, das Ovar und die Nebenniere selbst, das Blut, Bindegewebe (Fibroblasten), zentrales Nervengewebe, Fettgewebe, Muskelgewebe, Thymus, Lunge, Niere, Glandula submandibularis, Schilddrüse, Mamma, Prostata, Epididymis, Haut und Haarfollikel.

In allen diesen Organen werden Androgene in vitro zu Δ^4 -Androstendion metabolisiert. Die Reaktion wird ermöglicht durch das Vorhandensein des Enzyms 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase in diesen Geweben.

Einige dieser Gewebe und Organe metabolisieren Androgene darüber hinaus noch zu anderen Produkten. Unter ihnen sind die 5 α -reduzierten Metabolite, besonders das 5 α -Dihydrotestosteron von Bedeutung, da sie eine stärkere Androgenwirkung in manchen Bioassays zeigen als das Testosteron selbst. Sie entstehen vor allem in den sog. Erfolgsorganen der Androgene, das sind Prostata, Haut und Haarfollikel; aber auch im Testis, Ovar und Nebenniere ist ein, wenn auch geringer Metabolismus von Androgenen zu 5 α -Dihydrotestosteron nachgewiesen, ebenso von einigen Autoren in der Mamma. Auffallend ist, daß auch Leukocyten von Patienten mit lymphatischer und myeloischer Leukämie Testosteron zu 5 α -Dihydrotestosteron reduzieren. Das Enzym, das diese Reaktion katalysiert, ist die 5 α -Reduktase.

In Testisgewebe, Ovar, Nebenniere, Mamma, Prostata und Haut entsteht bei Inkubation mit Androgenen darüber hinaus 5 α , 3 α -Androstandiol bzw. 5 α , 3 β -Androstandiol. Diese Organe enthalten also auch die Enzyme 3 β - bzw. 3 α -Hydroxysteroiddehydrogenase. 5 α -Androstandion, ein weiterer 5 α -reduzierter Metabolit, ist

nachgewiesen bei in vitro Inkubation von Androgenen mit Testisgewebe, Ovar, Nebenniere, Blut, Fibroblasten, Mammagewebe, Prostata, Haut und Haarfollikel, in den beiden letzteren auch bei Inkubation mit Dehydroepiandrosteron. Er entsteht aus Δ^4 -Androstendion, diese Reaktion wird ebenfalls durch die 5α -Reduktase katalysiert bzw. aus Dehydroepiandrosteron durch die Wirkung der Enzyme 3β -Hydroxysteroiddehydrogenase Δ^4 - 5 Isomerase und des Enzyms 5α -Reduktase.

Androsteron entsteht bei Inkubation von Androgenen mit Testisgewebe, Ovar, Nebenniere, Blut, Fibroblasten, Mammagewebe, Prostata, Haut und Haarfollikel. Androsteron kann über das Zwischenprodukt 5α -Androstandion entstehen. Die Reaktion wird von dem Enzym 3α -Hydroxysteroiddehydrogenase katalysiert.

Einige der untersuchten Organe sind befähigt, Androgene zu aromatisieren. Die Aromatisierung von Androgenen in vitro ist nachgewiesen in Testisgewebe, Ovar, Nebenniere, Gehirn, Fettgewebe, Thymus, fetaler Lunge und Niere, Mammagewebe und im Haarfollikel.

Aus diesen zur Zeit über den extrahepatischen Androgenstoffwechsel des Menschen vorliegenden Arbeiten, die in dieser Übersicht erfaßt sind, ergibt sich: Die Androgene werden außerhalb der Leber im wesentlichen auf drei Arten metabolisiert:

1. Über den 17-Oxo-Weg: die Ketogruppe am C-Atom 17 bleibt erhalten bzw. die Hydroxylgruppe am C-Atom 17 wird oxidiert. Es entstehen hauptsächlich Δ^4 -Androstendion und Androsteron bzw. Epiandrosteron, alles 17-Oxosteroide mit schwächerer Androgenwirkung in Bioassaysystemen als die Ausgangsstoffe. Bis zum Δ^4 -Androstendion ist dieser Weg in jedem bisher untersuchten Organ möglich.
2. Über den 17-Hydroxyl-Stoffwechselweg: die OH-Gruppe am C-Atom 17 bleibt erhalten, bzw. die Ketogruppe am C-Atom 17 wird zur Hydroxylgruppe reduziert. Durch Einwirkung des Enzyms 5α -Reduktase entstehen die Metabolite 5α -Dihydrotestosteron und die 5α -Androstandiole. Alles 17-Hydroxy-

steroide mit stärkerer Androgenwirkung als die Substrate Dehydroepiandrosteron, Δ^4 -Androstendion und Testosteron. Dieser Weg ist charakteristisch für die Androgen Erfolgsorgane: Prostata, Haut und Haarfollikel.

3. Über die Aromatisierung zu Östrogenen: Dieser Stoffwechselweg ist nachgewiesen in Testis, Ovar, Nebenniere, Gehirn, Fettgewebe, Thymus, fetaler Niere und Lunge, in der Mamma und im Haarfollikel. Er könnte als zusätzliche Östrogenquelle Bedeutung haben.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABUL-HAJJ, Y.J.: Metabolism of dehydroepiandrosterone by hormone dependent and hormone independent human breast carcinoma.
Steroids 26, 488 (1975).
2. ACEVEDO, H.F. and GOLDZIEHER, J.W.: The metabolism of (4-¹⁴C) 4-androstene-3, 17-dione by normal human prostatic tissue.
Biochim. Biophys. Acta 82, 118 (1964).
3. ACEVEDO, H.F. and GOLDZIEHER, J.W.: Further studies on the metabolism of 4-(4-¹⁴C) androstene-3, 17-dione by normal and pathological human prostate tissue.
Biochim. Biophys. Acta 97, 564 (1965).
4. ADAMS, J.B.: Enzymic synthesis of steroid sulfates. II. Presence of steroid sulfokinase in human mammary carcinoma extracts.
J. Clin. Endocr. 24, 988 (1964).
5. ADAMS, J.B. and CHANDRA, P.: Dehydroepiandrosterone sulfotransferase as a possible shunt for the control of steroid metabolism in human mammary carcinoma.
Cancer Res. 37, 278 (1977).
6. ADAMS, J.B. and LI, K.: Biosynthesis of 17 β -oestradiol in human breast carcinoma tissue and a novel method for its characterization.
Br. J. Cancer 31, 429 (1975).
7. ADAMS, J.B. and WONG, M.S.F.: Paraendocrine behaviour of human breast carcinoma: In vitro transformation of steroids to physiologically active hormones.
J. Endocr. 41, 41 (1968).
8. ALIAPOULIOS, M.A., CHAMBERLAIN, J., JAGARINEC, N. and OFNER, P.: Metabolism of (4-¹⁴C)-testosterone by human and canine prostate.
Biochem. J. 98, 15 P (1966).

9. ANDERSON, K.M. and LIAO, S.: Selective retention of dihydrotestosterone by prostatic nuclei.
Nature 219, 277 (1968).
10. ATTRAMADAL, A., TVETER, K.J., WEDDINGTON, S.C., DJØSELAND, O., HANSSON, V. and TORGENSEN, O.: Androgen binding and metabolism in the human prostate.
Vitam. Horm. 33, 244 (1975).
11. AXELROD, L.R. and GOLDZIEHER, J.W.: The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue.
J. Clin. Endocr. 22, 431 (1962).
12. AXELROD, L.R. and GOLDZIEHER, J.W.: The polycystic ovary. V. Alternate pathways of steroid aromatization in normal, pregnancy and polycystic ovaries.
J. Clin. Endocr. 25, 1275 (1965).
13. AXELROD, L.R. and GOLDZIEHER, J.W.: The polycystic ovary. VIII. The metabolism of 5-pregnenolone, progesterone, testosterone, 4-androstenedione and oestrone by normal and polycystic ovarian tissues.
Acta Endocrin. (Kbh.) 56, 255 (1967).
14. AXELROD, L.R., KRAEMER, D.C., BURDETT Jr. J. and GOLDZIEHER, J.W.: Biosynthesis of 11 β -hydroxyandrostenedione by human and baboon adrenals.
Acta Endocrin. (Kbh.) 72, 545 (1973).
15. BAGGETT, B., ENGEL, L.L., BALDERAS, L., LANMAN, G., SAVARD, K. and DORFMAN, R.I.: Conversion of C¹⁴-testosterone to C¹⁴-estrogenic steroids by endocrine tissues.
Endocrinology 64, 600 (1959).
16. BAGGETT, B., and ENGEL, L.L., SAVARD, K. and DORFMAN, R.I.: The conversion of testosterone-3-C¹⁴ to C¹⁴-estradiol-17 β by human ovarian tissue.
J. Biol. Chem. 221, 931 (1956).

17. BAILLIE, A.H., CALMAN, K.C. and MILNE, J.A.: Histochemical distribution of hydroxysteroid dehydrogenases in human skin.
Brit. J. Derm. 77, 610 (1965).
18. BARD, D.B. and LASNITZKI, I.: The influence of oestradiol on the metabolism of androgens by human prostatic tissue.
J. Endocr. 74, 1 (1977).
19. BARDIN, C.W., BULLOCK, L.P., SHERINS, R.J., MOWSZOWICZ, I. and BLACKBURN, W.R.: Part II. Androgen metabolism and mechanism of action in male pseudohermaphroditism: a study of testicular feminization.
Recent Progr. Horm. Res. 29, 65 (1973).
20. BARDIN, C.W., ROSEN, S., Le MAIRE, W., TJIO, J.H., GALLUP, J., MARSHALL, J. and SAVARD, K.: In vivo and in vitro studies of androgen metabolism in a patient with pure gonadal dysgenesis and Leydig cell hyperplasia.
J. Clin. Endocr. 29, 1429 (1969).
21. BARRMAN, J.M., ASTORE, J. and PECORARO, V.: The normal trichogram of people over 50 years but apparently not bald.
In Montagna, W. and DOBSON, R.L. (eds): Advances in biology: Hair growth. Oxford, England, Pergamon Press pp 211 (1969).
22. BAULIEU, E.-E.: A 1966 critical survey of steroid hormone metabolism. In: Proceedings of the second International Congress of Hormonal steroids, hrsg. von L. MARTINI, F. FRASCCHINI, M. MOTTA.
Excerpta medica Foundation, Amsterdam 1967.
23. BAULIEU, E.-E. and MAUVAIS-JARVIS, P.: Studies on testosterone metabolism. I. Conversion of testosterone-17-³H to 5 α - and 5 β -Androstane-3 α , 17 β -diol-17³H: A new 17 β -hydroxyl pathway.
J. Biol. Chem. 239, 1569 (1964).

24. BAULIEU, E.-E. and MAUVAIS-JARVIS, P.: Studies on testosterone metabolism: II. Metabolism of testosterone-4-¹⁴C and androst-4-ene-3,17-dione-1,2-³H.
J. Biol. Chem. 239, 1578 (1964).
25. BAULIEU, E.-E., LASNITZKI, I. and ROBEL, P.: Testosterone, prostate gland and hormone action.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 32, 575 (1968).
26. BAULIEU, E.-E., LASNITZKI, I. and ROBEL, P.: Metabolism of testosterone and action of metabolites on prostate glands grown in organ culture.
Nature 219, 1155 (1968).
27. BAULIEU, E.-E., LASNITZKI, I. and ROBEL, P.: Metabolism of testosterone and activity of metabolites in prostate organ culture.
Biochem. J. 115, 30 P (1969).
28. BAULIEU, E.-E. and ROBEL, P. in "The androgens of the testis" ed by Kirsten B. EIK-NES. Marcel DEKKER, INC., New York 1970. Chapt. 2: Catabolism of Testosterone and androstenedione. P. 49.
29. BECKER, H., HORST, H.-J., KRIEG, M., STEINS, P. and VOIGT, K.D.: Uptake, metabolism and binding of various androgens in human prostatic tissue: In vivo and in vitro studies.
J. Steroid Biochemistry 6, 447 (1975).
30. BEK CER, H., KLOSTERHALFEN, H. und VOIGT, K.D.: Neuere Ergebnisse über den Stoffwechsel von ³H-Testosteron und ³H-5 α -Dihydrotestosteron in Prostata und Prostataadenomen.
Urol. int. 28, 350 (1973).
31. BELL, J.B.G.: Interconversion of testosterone and androstendione in the human testis: A comparison between the activities displayed by the interstitium and the seminiferous tubules.
Experientia 28, 212 (1972).

32. BELL, B.Y.: Studies of in vitro steroid metabolism by testis tissue from "complete" and "incomplete" forms of testicular feminization.
Clin. Endocrinology 4, 343 (1975).
33. BERLINER, D.L.: Biotransformation of steroids by the skin.
Advances in Biology of Skin 12, 357 (1972).
34. BERLINER, D.L., PASQUALINI, J.R. and GALLEGOS, A.J.:
The formation of water soluble steroids by human skin.
J. Invest. Derm. 50, 220 (1968).
35. BINGHAM, K.D. and SHAW, D.A.: The metabolism of testosterone by human male scalp skin.
J. Endocr. 57, 111 (1973).
36. BLAQUIER, J., DORFMAN, R.I. and FORCHIELLI, E.: Formation of epitestosterone by human blood and adrenal tissue.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 54, 208 (1967).
37. BLAQUIER, J., FORCHIELLI, E. and DORFMAN, R.I.: In vitro metabolism of androgens in whole human blood.
Acta Andocrinol. (Kbh.) 55, 697 (1967).
38. BLEAU, G., ROBERTS, K.D. and CHAPDELAINE, A.: The in vitro and in vivo uptake and metabolism of steroids in human adipose tissue.
J. Clin. Endocr. Metab. 39, 236 (1974).
39. BOLT, H.M. and GÖBEL, P.: Formation of estrogens from androgens by human subcutaneous adipose tissue in vitro.
Horm. Metab. Res. 4, 312 (1972).
40. BRAUNSBURG, H. and JAMES, V. H. T.: Studies on the uptake of steroid hormones by human tissues in vitro.
Biochem. J. 90, 15P (1964).
41. BREUER, H., NOCKE, L. und PECHTHOLD, I.: Stoffwechsel von Testosteron in normalen und neoplastischen Geweben des Menschen.
Z. Vitam., Hormon- und Fermentforsch. 10, 106 (1959).

42. BRUCHOVSKÝ, N. and WILSON, J.D.: The conversion of testosterone to 5 α -androstan-17 β -ol-3-one by rat prostate in vivo and in vitro.
J. Biol. Chem. 243, 2012 (1968).
43. CALMAN, K.C., MUIR, A.V., MILNE, J.A. and YOUNG, H.: Survey of the distribution of steroid dehydrogenases in sebaceous glands of human skin.
Br. J. Derm. 82, 567 (1970).
44. CAMERON, E.H.D., BAILLIE, A.H., GRANT, J.K., MILNE, J.A. and THOMPSON, J.: Transformation in vitro of (7 α -³H) dehydroepiandrosterone by skin from men.
J. Endocr. 35, XIX (1966).
45. CAMERON, E.H.D., JONES, T., JONES, D., ANDERSON, A.B.M. and GRIFFITHS, K.: Further studies on the relationship between C₁₉- and C₂₁-steroid synthesis in the human adrenal gland.
J. Endocr. 45, 215 (1969).
46. CHAKRABORTY, J., THOMSON, J., MacSWEEN, M.P., MUIR, A.V., CALMAN, K.C., GRANT, J.K. and MILNE, J.A.: The in vitro metabolism of 7 α -³H dehydroepiandrosterone by human skin.
Br. J. Derm. 83, 477 (1970).
47. CHAMBERLAIN, J., JAGARINEC, N. and OFNER, P.: Metabolism of (4-¹⁴C)-testosterone by microsomal preparations of benign hypertrophic human prostate (BHP).
Proc. 2nd Intern. Congr. Hormonal Steroids, Milan, 1966.
Excerpta Medica. International Congress Series No. 111, Abstr. 490.
48. CHAMBERLAIN, J., JAGARINEC, N. and OFNER, P.: Catabolism of (4-¹⁴C) testosterone by subcellular fractions of human prostate.
Biochem. J. 99, 610 (1966).
49. CHAN, L. and O'MALLEY, B.W.: Mechanism of action of the sex steroid hormones (First of three parts).
New Engl. J. Med. 294, 1322 (1976).

50. CHAN, L. and O'MALLEY, B.W.: Mechanism of action of the sex steroid hormones (Second of three parts).
New Engl. J. Med. 294, 1372 (1976).
51. CHAN, L. and O'MALLEY, B.W.: Mechanism of action of the sex steroid hormones (Third of three parts).
New Engl. J. Med. 294, 1430 (1976).
52. CHANG, E., MITTELMAN, A. and DAO, T.L.: Metabolism of 4-C¹⁴-testosterone in normal human adrenal homogenate.
J. Biol. Chem. 238, 913 (1963).
53. COUCH, R.A.F., SKINNER, S.J.M., TOBLER, C.J.P. and DOOUSS, T.W.: The in vitro synthesis of 7-Hydroxy-dehydroepiandrosterone by human mammary tissues.
Steroids 26, 1 (1975).
54. DALLENBACH - HELLWEG, G.: Endometrium,
Springer, Berlin (1969).
55. DAO, T.L. and LIBBY, P.R.: Conjugation of steroid hormones by normal and neoplastic tissues.
J. Clin. Endocr. 28, 1431 (1968).
56. DEMISCH, K., MAGNET, W., NEUBAUER, M., SCHÖFFLING, K.: Androgenanalyse bei hirsuten Frauen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80, 1394 (1974).
57. DIXON, R., VINCENT, V. and KASE, N.: Biosynthesis of steroid sulfates by normal human testis.
Steroids 6, 757 (1965).
58. DORFMAN, R.J. and UNGAR, F.: Metabolism of steroid hormones. Academic Press New York London 1965. Chapt. IV: Steroid transformations by microorganisms. p. 224.
59. ELATTAR, T.M.A.: In vitro metabolism of estrone-2,4,6,7-³H and 4-Androstene-3, 17-dione-1,2-³H in submandibular gland and submandibular gland cancer tumor.
Steroids 24, 519 (1974).

60. ENGEL, L.L. and DIMOLINE, A.: The metabolism of 19-hydroxyandrost-4-ene-3, 17-dione and testosterone by human adrenal tissue.
J. Endocr. 26, 233 (1963).
61. ENGELHARDT, D.: Hepatischer und extrahepatischer Stoffwechsel von Testosteron beim Menschen. Habilitationsschrift.
62. ENGELHARDT, D., BERLETH, B., RAITH, L. und KARL, H.J.: Transformation von Östrogenen und Androgenen durch Fettgewebe des Menschen in vitro.
Symposion d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie (Köln) 15, 172 (1969).
63. ENGELHARDT, D. and KARL, H.J.: Metabolism of testosterone by human skin with reference to sex chromosome anomalies.
Acta Endocrin. (Kbh.) Suppl. 152, 12 (1971).
64. ENGELHARDT, D., UNTERBURGER, P. and KARL, H.J.: Studies on testosterone metabolism in liver and extrahepatic tissues of man.
J. Steroid Biochem. 5, 318 (1974).
65. FAHMY, D., GRIFFITHS, K., TURNBULL, A.C. and SYMINGTON, T.: A comparison of the metabolism in vitro of (7α - ^3H)-dehydroepiandrosterone sulphate and (4 - ^{14}C) pregnenolone by tissue from a hilus cell tumour of the ovary.
J. Endocr. 41, 61 (1968).
66. FAREIN, I., FAZEKAS, A.G., TÓTH, I., KÓKAI, K. and JULESZ, M.: Transformation in vitro of (4 - ^{14}C -dehydroepiandrosterone into 7-oxygenated derivatives by normal human male and female skin tissue.
J. Invest. Derm. 52, 357 (1969).
67. FAREIN, I., TÓTH, I., FAZEKAS, A.G., KÓKAI, K. and JULESZ, M.: Conjugation in vitro of (4 - ^{14}C) dehydroepiandrosterone to (4 - ^{14}C) dehydroepiandrosterone sulfate by normal human female skin slices.
J. Endocr. 41, 295 (1968).

68. FARNSWORTH, W.E.: Metabolism of 19-Nortestosterone by human prostate.
Steroids 8, 825 (1966).
69. FARNSWORTH, W.E. and BROWN, J.R.: Metabolism of testosterone by the human prostate.
J. Am. Med. Assoc. 183, 436 (1963).
70. FAZEKAS, A.G.: Metabolism of dehydroepiandrosterone by isolated human hair follicles.
Acta Endocrin. (Kbh.) Suppl. 155, 119 (1971).
71. FAZEKAS, Á.G. and LANTHIER, A.: Metabolism of androgens by isolated human beard hair follicles.
Steroids 18, 367 (1971).
72. FAZEKAS, Á.G. and SANDOR, T.: Metabolism and action of androgens in the human hair follicle.
IV. Int. Congr. Endocr. Washington 1972, Int. Congr. Series No. 256 Abstr. 203 (Excerpta Medica Found.)
73. FAZEKAS, Á.G. and SANDOR, T.: Metabolism of androgens by isolated human hair follicles.
J. Steroid Biochem. 3, 485 (1972).
74. FAZEKAS, Á.G. and SANDOR, T.: The metabolism of dehydroepiandrosterone by human scalp hair follicles.
J. Clin. Endocr. 36, 582 (1973).
75. FLAMIGNI, C.A., COLLINS, W.P., KOULLAPIS, E.N., CRAFT, I., DEWHURST, C.J. and SOMMERVILLE, I.F.: Androgen metabolism in human skin.
J. Clin. Endocr. 32, 737 (1971).
76. FLAMIGNI, C.A., COLLINS, W.P., KOULLAPIS, E.N. and SOMMERVILLE, I.F.: Formation and metabolism of testosterone in rat skin.
Endocrinology 87, 764 (1970).
77. FLICKINGER, G.L., WU, C.-H. and TOUCHSTONE, J.C.: The conversion of dehydroepiandrosterone-7 α -³H to oestrogens by corpora lutea of early human pregnancy.
Acta endocr. 54, 30 (1967).

78. FRANKS, L.M.: Biology of the prostate and its tumors. The treatment of prostatic hypertrophy and neoplasia. Ed. by J.E. Castro. Baltimore, University park press, 1974, pp 1 - 26.
79. FRENCH, F.S., BAGGETT, B., van WYK, J.J., TALBERT, L.M., HUBBARD, W.R., JOHNSTON, F.R. and WEAVER, R.P., FORCHIELLI, E., RAO, G.S. and SARDA, I.R.: Testicular feminization: Clinical, morphological and biochemical studies. J. Clin. Endocr. 25, 661 (1965).
80. FROST, P. and GOMEZ, E.C.: Inhibitors of sex hormones: Development of experimental models. Adv. Biol. Skin 12, 403 (1972).
81. GALLEGOS, A.J. and BERLINER, D.L.: Transformation and conjugation of dehydroepiandrosterone by human skin. J. Clin. Endocr. 27, 1214 (1967).
82. GEIER, A., HORN, H., LICHTSSTEIN, E., LEVIJ, J.S. and FINKELSTEIN, M.: The uptake and metabolism of (4-¹⁴C)-testosterone in human breast cancer grown in organ culture. Acta Endocrin. (Kbh.) 75, 195 (1974).
83. GILLESPIE, A.: Testosterone metabolism in skin of 46 XY phenotypic females. Hormones and Antagonists. Gynec. Invest. 2, 297 (1971/72).
84. GIORGI, E.P., STEWART, J.C., GRANT, J.K. and SCOTT, R.: Androgen dynamics in vitro in the normal and hyperplastic human prostate gland. Biochem. J. 123, 41 (1971).
85. GLOYNA, R.E. and WILSON, J.D.: A comparative study of the conversion of testosterone to 17 β -hydroxy-5 α -androstane-3-one (Dihydrotestosterone) by prostate and epididymis. J. Clin. Endocr. 29, 970 (1969).
86. GOMEZ, E.C. and FROST, P.: Testosterone metabolism and androgenic effect. Advances in Biology of Skin 12, 367 (1972).

87. GOMEZ, E.C. and HSIA, S.L.: In vitro metabolism of testosterone-4-¹⁴C and Δ^4 -androstene-3,17-dione-4-¹⁴C in human skin.
Biochemistry 7, 24 (1968).
88. GOWER, D.B.: Catabolism and excretion of steroids.
p. 149 in "Biochemistry of Steroid Hormones" ed. by H.L.J. MAKIN. Blackwell Scientific Publications Oxford 1975.
89. GRANT, J.K. and GIORGI, E.P.: Investigations of androgen - prostatic tissue relationships in superfusion experiments using steroid concentrations approaching those found in vivo.
J. Steroid Biochem. 5, 949 (1974).
90. GRIFFITHS, K., GRANT, J.K., BROWNING, M.C., CUNNINGHAM, D. and BARR, G.: Steroid biosynthesis in vitro by tissue from a granulosa cell multilocular cystadenoma.
J. Endocrin. 35, 299 (1966).
91. HAMILTON, J.B.: Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness.
Am. J. Anat. 71, 451 (1942).
92. HANSSON, V., TVETER, K.J., ATTRAMADAL, A. and TORGERSEN, O.: Androgenic receptors in human benign nodular prostatic hyperplasia.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 68, 79 (1971).
93. HARPER, M.E., PIKE, A., PEELING, W.B. and GRIFFITHS, K.: Steroids of adrenal origin metabolized by human prostatic tissue both in vivo and in vitro.
J. Endocr. 60, 117 (1974).
94. HARTIALA, J. and NIENSTEDT, W.: Metabolism of testosterone in human lung in vitro.
Int. J. Biochem. 7, 317 (1976).
95. HAY, J.B.: Metabolism of androgens by human scalp and pubic skin.
J. Endocrinol. 64, 2P (1975).

96. HAY, J.B. and HODGINS, M.B.: The androgen metabolism of human skin.
J. Endocrinol. 51 XXiii (1971).
97. HAY, J.B. and HODGINS, M.B.: Metabolism of androgens in vitro by human facial and axillary skin.
J. Endocr. 59, 475 (1973).
98. HAY, J.B. and HODGINS, M.B.: Metabolism of androgens by human skin in acne.
Br. J. Derm. 91, 123 (1974).
99. HAY, J.B. and HODGINS, M.B.: Localization of androgen metabolizing enzymes in human skin.
J. Steroid Biochem. 5, 318 (1975).
100. HEINRICHS, W.L., KARSZNIA, R., WYSS, R. and HERRMANN, W.L.: Testicular Feminization: An apparent enzyme defect.
Clin. Res. 17, 143 (1969).
101. HODGINS, M.B.: In vitro metabolism of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in breast skin of women.
Steroids 18, 11 (1971).
102. HORTON, R. and TAIT, J.F.: Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone.
J. Clin. Invest. 45, 301 (1966).
103. HÜBENER, H.J. und STAIB, W.: Biochemie der Nebennierenrindenhormone. Stuttgart: G. Thieme 1965.
104. HUGGINS, C.: The etiology of benign prostatic hypertrophy.
Bull. N.Y. Acad. Med. 23, 696 (1947).
105. HUGGINS, C., STEVENS, R.: The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man.
J. Urol. 43, 705 (1940).

106. HUHTANIEMI, I. and VIKHO, R.: Steroid metabolism in kidney tissue. I. Endogenous neutral steroids in foetal kidneys and studies on their formation.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 71, 530 (1972).
107. HUHTANIEMI, J.: Endogenous neutral steroids in the lung tissue of early and mid-term human fetuses and in vitro studies on their formation.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 75, 148 (1974).
108. IMPERATO-Mc GINLEY, J., GUERRERO, L., GAUTIER, T. and PETERSON, R.E.: Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism.
Science 186, 1213 (1974).
109. JAFFE, R.B.: Testosterone metabolism in target tissues: Hypothalamic and pituitary tissues of the adult rat and human fetus, and the immature rat epiphysis.
Steroids 14, 483 (1969).
110. JAFFE, R.B. and PAYNE, A.H.: Gonadal steroid sulfates and sulfatase. IV. Comparative studies on steroid sulfo-kinase in the human fetal testis and adrenal.
J. Clin. Endocr. 33, 592 (1971).
111. JENKINS, J.S. and ASH, S.: The metabolism of testosterone by skin in normal subjects and in testicular feminization.
J. Endocr. 49, 515 (1971).
112. JENKINS, J.S. and ASH, S.: Metabolism of testosterone by human breast tumours.
The Lancet ii, 513 (1972).
113. JENKINS, J.S. and ASH, S.: Metabolism of testosterone by human skin in disorders of hair growth.
IV. Int. Congr. Endocr. Washington 1972
Exc. Med. Int. Congr. Ser. No. 256, Abstr. 204 (1972).
114. JENKINS, J.S. and ASH, S.: The metabolism of testosterone by human skin in disorders of hair growth.
J. Endocr. 59, 345 (1973).

115. JENKINS[†], J.S. and McCAFFERY, V.M.: Effect of oestradiol-17 β and progesterone on the metabolism of testosterone by human prostatic tissue.
J. Endocr. 63, 517 (1974).
116. JONES, D., CAMERON, E.H.D. and GRIFFITHS, K.: Steroid metabolism by human breast tumours.
Biochem. J. 116, 919 (1970).
117. JONES, T., FORREST, A.P.M. and GRIFFITHS, K.: C₁₉-steroid biosynthesis in the human adrenal gland.
J. Endocr. 50, 535 (1971).
118. JONSSON, C.-E.: In vitro uptake of tritiated testosterone and oestradiol by the lateral lobe of the hypertrophied human prostate and the accessory sex glands of the rat - a pilot study.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 61, 25 (1969).
119. KARL, H.J.: Steroidstoffwechsel, in: Nuklearmedizin Funktionsdiagnostik. Thieme Verlag Stuttgart 1971, Seite 176. Herausg. Dieter EMRICH.
120. KARL, H.J., RAITH, L. und ENGELHARDT, E.: Der Stoffwechsel von Steroidhormonen in vitro im Fettgewebe des Menschen.
Nuclear Medizin Suppl. 8, 291 (1970).
121. KAWANO, A., PAYNE, A.H. and JAFFE, R.B.: Gonadal steroid sulfates and sulfatase. VI. Comparative metabolism in isolated seminiferous tubules and minces of human testis.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 441 (1973).
122. KEENAN, B.S., MEYER, W.J. III., HADJIAN, A.J., JONES, H.W. and MIGEON, C.J.: Syndrome of androgen insensitivity in man: Absence of 5 α -dihydrotestosterone binding protein in skin fibroblasts.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 1143 (1974).
123. KEENAN, B.S., MEYER, W.J. III., HADJIAN, A.J. and MIGEON, C.J.: Androgen receptor in human skin fibroblasts: Characterization of a specific 17 β -hydroxy-5 α androstan-3-one protein complex in cell sonicates and nuclei.
Steroids 25, 535 (1975).

124. KELCH, R.P., LINDHOLM, U.B. and JAFFE, R.B.:
Testosterone metabolism in target tissues: 2. Human fetal
and adult reproductive tissues, perineal skin and
skeletal muscle.
J. Clin. Endocr. 32, 449 (1971).
125. KERN, G.: Gynäkologie. Thieme 1970 S. 395.
126. KIM, M.H. and HERRMANN, W.L.: In vitro metabolism of
dehydroepiandrosterone sulfate in foreskin, abdominal
skin and vaginal mucosa.
J. Clin. Endocr. 28, 187 (1968).
127. KLEY, H.K. und KRÜSKEMPER, H.L.: Androgene. Biochemie,
Wirkungsweise, therapeutische Anwendung.
Med. Klin. 68, 295 (1973).
128. KNAPSTEIN, P., DAVID, A., WU, C.-H., ARCHER, D.F.,
FLICKINGER, G.L. and TOUCHSTONE, J.C.: Metabolism of
free and sulfoconjugated DHEA in brain tissue in vivo
and in vitro.
Steroids 11, 885 (1968).
129. KUTTENN, F. and MAUVAIS-JARVIS, P.: Testosterone 5 α -
reduction in the skin of normal subjects and of pa-
tients with abnormal sex development.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 79, 164 (1975).
130. LEBEAU, M.-C. and BAULIEU, E.-E.: In vitro biosynthesis
of corticosteroid sulfates by adrenal tumoral tissue.
Endocrinology 73, 832 (1963).
131. LEMON, H.M., WOTIZ, H.H. and ROBITSCHER, T.: Metabolism
of testosterone by neoplastic human prostate.
J. Clin. Endocr. 13, 948 (1953).
132. LI, K., CHANDRA, D.P., FOO, T., ADAMS, J.B. and McDONALD,
D.: Steroid metabolism by human mammary carcinoma.
Steroids 28, 561 (1976).
133. LIE, S.O., HAVNEN, J. and DJØSELAND, O.: Cushing's
syndrome in infancy.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 71, 141 (1972).

134. LISBOA, B.P.: 5 β -reductase in the human fetal brain.
Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl. 184, 156 (1974).
135. LISBOA, B.P.: Studies on the metabolism of steroid hormones in a virilizing tumour of the adrenal cortex.
20. Symp. Deut. Ges. Endokrinol. Februar/März 1974
Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl. 184, 67 (1974).
136. LISBOA, B.P., STRASSNER, M., FINCK-NOCKE, L., BREUER, H. and BAYER, J.M.: Metabolism of steroid hormones in a virilizing adenoma of adrenal cortex.
X. Acta Endocrinol. Congress: Amsterdam, Aug. 26th to 29th 1975
Acta Endocrinol. Suppl. 199, 395 (1975).
137. LISBOA, B.P. and PLASSE, J.-C.: Hydroxylation of Δ^4 -3-oxo-C₁₉-steroids at position C-2 in the human fetus.
Acta Endocr. (Kbh.) Suppl. 173, 139 (1973).
138. MAUVAIS-JARVIS, P. and BAULIEU, E.-E.: Studies on testosterone metabolism: IV. Urinary 5 α - and 5 β -Androstane-diols and testosterone glucuronide from testosterone and dehydroisoandrosterone sulfate in normal people and hirsute women.
J. Clin. Endocr. 25, 1167 (1965).
139. MAUVAIS-JARVIS, P., BERCOVICI, J.P., CREPY, O. and GAUTHIER, F.: Studies on testosterone metabolism in subjects with testicular feminization syndrome.
J. Clin. Invest. 49, 31 (1970).
140. MAUVAIS-JARVIS, P., KUTTENN, F. and BAUDOT, N.: Inhibition of testosterone conversion to dihydrotestosterone in men treated percutaneously by progesterone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 142 (1974).
141. McMAHON, M.J., BUTLER, A.V.J. and THOMAS, G.H.: Testosterone metabolism in cultured hyperplasia of the human prostate.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 77, 784 (1974).
142. MENZEL, P. und OERTEL, G.W.: Steroide und Haut. 2. Mitteilung: Isolierung verschiedener Δ^4 -3-Ketosteroide aus Schweiß.
Endokrinologie 55, 1 (1969).

143. MEYER, W.J. III., MIGEON, B.R. and MIGEON, C.J.:
Locus on Human X Chromosome for Dihydrotestosterone
Receptor and Androgen Insensitivity.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72, 1469 (1975).
144. MICKAN, H.: Metabolism of 4-¹⁴C-progesterone and 4-¹⁴C-
testosterone in brain of the previable human fetus.
Steroids 19, 659 (1972).
145. MICKAN, H.: 5 α -steroid reductase in human fetal brain.
Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl. 173, 136 (1973).
146. MIGEON, C.J.: In vitro sulfation of dehydroepiandro-
sterone (DHA) by preparation of virilizing adrenal tumors.
Federation Proc. 22, 468 (1963).
147. MILLER, W.R., BOYD, A., TELFORD, J., SHIVAS, A.A. and
FORREST, A.P.M.: Androgen metabolism in human neo-
plastic and normal breast tissue.
Br. J. Cancer 28, 77 (1973).
148. MILLER, W.R. and FORREST, A.P.M.: Testosterone
metabolism by breast tumours.
The Lancet ii, 714 (1972).
149. MILLER, W.R., FORREST, A.P.M. and HAMILTON, T.:
Steroid metabolism by human breast and rat mammary
carcinomata.
Steroids 23, 379 (1974).
150. MILLER, W.R. and FORREST, A.P.M.: Oestradiol synthesis
by a human breast carcinoma.
The Lancet ii, 866 (1974).
151. MILLER, W.R. and FORREST, A.P.M.: Oestradiol synthesis
from C₁₉-steroids by human breast cancer.
Br. J. Cancer 33, 116, (1976).
152. MILLER, W.R., McDONALD, D., FORREST, A.P.M. and
SHIVAS, A.A.: Metabolism of androgens by human breast
tissue.
The Lancet i, 912 (1973).

153. MILLER,^o W.R., McDONALD, D., MacFADYEN, I., ROBERTS, M.M. and FORREST, A.P.M.: Androgen metabolism in gynaecomastic breast tissue.
Clin. Endocr. 3, 123 (1974).
154. MILLER, W.R., SHIVAS, A.A. and FORREST, A.P.M.: Steroid metabolism by human normal thyroid, nodular goitre and thyroid cancer.
Br. J. Cancer 30, 284 (1974).
155. MILNE, J.A. from: Recent Advances in Dermatology.
ed. by Arthur Rook, Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1973.
156. MOLEN, van der H.J. and GROEN, D.: Interconversion of progesterone and 20-dihydroprogesterone and of androstenedione and testosterone in vitro by blood and erythrocytes.
Acta Endocrinol. (Kbh.) 58, 419 (1968).
157. MORFIN, R.F., BERCOVICI, J.-P., CHARLES, J.-F. and FLOCH, H.H.: Testosterone and progesterone metabolism and their interaction in the human hyperplastic prostate.
J. Steroid Biochem. 6, 1347 (1975).
158. MORRIS, J.M.: The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites.
Am. J. Obstet. Gynecol. 65, 1192 (1953).
159. MULAY, S., FINKELBERG, R., PINSKY, L. and SOLOMON, S.: Metabolism of 4-¹⁴C-Testosterone by serially subcultured human skin fibroblasts.
J. Clin. Endocr. 34, 133 (1972).
160. NAFTOLIN, F., RYAN, K.J. and PETRO, Z.: Aromatization of androstenedione by the diencephalon.
J. Clin. Endocr. 33, 368 (1971).
161. NAFTOLIN, F., RYAN, K.J. and PETRO, Z.: Aromatization of androstenedione by limbic system tissue from human foetuses.
J. Endocr. 51, 795 (1971).

162. NIMROD, A. and RYAN, K.J.: Aromatization of androgens by human abdominal and breast fat tissue.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 367 (1975).
163. NORTH CUTT, R.C., ISLAND, D.P. and LIDDLE, G.W.:
An explanation for the target organ unresponsiveness to testosterone in the testicular feminization syndrome.
J. Clin. Endocr. 29, 422 (1969).
164. OERTEL, G.W. und TREIBER, L.: Vorkommen und Stoffwechsel von C₁₉-Steroiden in der Haut.
Hoppe-Seiler's Z. Physiol. Chem. 349, 11 (1968).
165. OFNER, P.: Effects and metabolism of hormones in normal and neoplastic prostate tissue.
Vitams. Horm. 26, 237 (1968).
166. OFNER, P., SMAKULA, E.E., LEMON, H.M., MESCON, H. and WOTIZ, H.H.: Studies in steroid metabolism. XVIII.
Evidence for the conversion in vitro of (4-¹⁴C)-testosterone to 17 β -hydroxy-(4-¹⁴C) 5 α -androst-1-en-3-one by human prostate.
Biochim. Biophys. Acta 100, 247 (1965).
167. OFNER, P., SMAKULA, E.E., WOTIZ, H.H., LEMON, H.M. and MESCON, H.: Identification of 17 β -hydroxy-(4-¹⁴C) androst-1-ene-3-one as a product of the incubation of (4-¹⁴C)-testosterone with human prostatic tissue.
Biochem. J. 66, 53P (1957).
168. ORESTANO, F. und KNAPSTEIN, P.: Testosteron - Metabolismus im Prostataadenom und Carcinomgewebe.
Urologe Ausg. A. 11, 107 (1972).
169. PATWARDHAN, V.V. and LANTHIER, A.: A comparative study of the in vitro metabolism of C₁₉ neutral steroids by the follicular and stromal compartments of normal human ovaries.
J. Clin. Endocr. 29, 1335 (1969).

170. PATWARDHAN, V.V. and LANTHIER, A.: A comparative study of utilization in vitro of dehydroepiandrosterone - 7N-³H-sulfate for the formation of androgens and estrogens by the follicular and stromal compartments of human ovaries. Steroids 20, 761 (1972).
171. PAYNE, A.H., KAWANO, A. and JAFFE, R.B.: Formation of dihydrotestosterone and other 5 α -reduced metabolites by isolated seminiferous tubules and suspension of interstitial cells in a human testis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 448 (1973).
172. PAYNE, A.H., KELCH, R.P., MUSICH, S.S. and HALPERN, M.E.: Intratesticular site of aromatization in the human. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42, 1081 (1976).
173. PIEREPOINT, C.Y., GRIFFITHS, K., GRANT, J.K. and STEWART, J.S.: Neutral steroid sulphation and oestrogen biosynthesis in vitro by a feminizing Leydig cell tumor of the testis. J. Endocr. 35, 409 (1966).
174. PINSKY, L., FINKELBERG, R., STRAISFELD, C., ZILAH, B., KAUFMAN, M. and HALL, G.: Testosterone metabolism by serially subcultured fibroblasts from genital and non-genital skin of individual human donors. Biochem. Biophys. Res. Comm. 46, 364 (1972).
175. PINSKY, L., KAUFMAN, M., STRAISFELD, C. and SHANFIELD, B.: Lack of difference in testosterone metabolism between cultured skin fibroblasts of human adult males and females. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 395 (1974).
176. PRICE, V.H.: Testosterone metabolism in the skin. Arch. Dermatol. 111, 1946 (1975).
177. PROUT, R.Jr., KLIMAN, B., DALY, J.J., MACLAUGHLIN, R.A., and GRIFFIN, P.P.: In vitro uptake of ³H-testosterone and its conversion to dihydrotestosterone by prostatic carcinoma and other tissues. J. of Urology 116, 603 (1976).

178. RAITH, L., BAUER, H.J. and KARL, H.J.: The extrahepatic metabolism of androgens in birds and mammals.
22. Symposion Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Travermünde, Februar 23.-26. 1977.
Acta Endocrinol. (Kbh.) Suppl. 208, Abstr. 70, p 74
(1977).
179. RAITH, L. and KARL, H.J.: Enzymes of androgen metabolism
in human leucocytes.
19. Symp. Dtsch. Ges. Endocrin. Acta endocrinol (Kbh.)
Suppl. 173, 137 (1973).
180. RAITH, L. and KARL, H.J.: Metabolism of testosterone
and androstenedione in human leucocytes.
4. Int. Congress on hormonal steroids. Mexico City 2.-7.
Sept. 1974.
J. Steroid Biochem. 5, 319 (1975).
181. RAITH, L., SEIFFERT, G., KARL, H.J.: Stoffwechsel von
Testosteron und Androstendion in Leukocyten.
Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 80, 1400 (1974).
182. RAITH, L., WIRTZ, A. und KARL, H.J.: Beziehungen
zwischen Testosteronstoffwechsel und Dihydrotestosteron-
receptoren in menschlichen Mammatumoren.
Klin. Wschr. 52, 299 (1974).
183. RAITH, L., WIRTZ, A., WIEDEMANN, M. and KARL, H.J.:
Metabolism of testosterone and androstenedione in
human breast carcinoma and its relation to sexual hor-
mone receptors.
Acta endocrinol. (Kbh.) Suppl. 177, 28 (1973).
184. REISNER, R.M. and SANSONE, G.: Differential conversion
rates of testosterone to dihydrotestosterone in acne
and in normal human skin. - A possible pathogenetic
factor in acne.
J. Invest. Derm. 54, 434 (1970).

185. RICHARDS, G., NEVILLE, A.M.: Formation and metabolism of 5α -reduced steroids by gonadal tissue in testicular feminization.
J. Endocrinol. 62, 405 (1974).
186. RIVAROLA, M.A., PODESTÁ, E.J., CHEMES, H.E. and AGUILAR, D.: In vitro metabolism of testosterone by whole human testis, isolated seminiferous tubules and interstitial tissue.
J. Clin. Endocrin. Metab. 37, 454 (1973).
187. RIVAROLA, M.A., PODESTÁ, E.J., CHEMES, H.E. and CALANDRA, R.S.: Androgen metabolism and concentration on the seminiferous tubules at different stages of development.
J. Steroid Biochem. 6, 365 (1975).
188. ROBEL, P., ROY, A.K., FEYEL, T. and GOASCOGNE, C. LE: Hormone metabolism and action: androstenedione, dehydroepiandrosterone and 3α - and 3β -hydroxymetabolites in prostate organ culture.
IV. Int. Congr. Endocrinol. Washington 1972
Exc. Med. Int. Congr. Ser. No. 256, Abstr. 206 (1972).
189. RONGONE, E.L.: Testosterone metabolism by human male mammary skin.
Steroids 7, 489 (1966).
190. ROSE, L.I., UNDERWOOD, R.H., DUNNING, M.T., WILLIAMS, G.H. and PINKUS, G.S.: Testosterone metabolism in benign and malignant breast lesions.
Cancer 36, 399 (1975).
191. ROSE, L.I., UNDERWOOD, R.H., PARKER, D.E. and WILLIAMS, G.H.: Δ^4 -3-ketosteroid 5α -reductase in the adult human testis.
J. Clin. Endocrin. Metab. 36, 995 (1973).
192. ROSE, L.I., UNDERWOOD, R.H., WILLIAMS, G.H., DUNNING, M. T.W., PELTON, S.L. and POCHI, P.E.: Dihydrotestosterone formation in skin from different hair - bearing sites.
Clin. Res. 21, 482 (1973).

193. ROSENFELD, R.L., LAWRENCE, A.M., LIAO, S. and LANDAU, R.L.: Androgens and androgen responsiveness in the feminizing testis syndrome. Comparison of complete and "incomplete" forms.
J. Clin. Endocrin. Metab. 32, 625 (1971).
194. RYAN, K.J., NAFTOLIN, F., REDDY, V., FLORES, F., and PETRO, Z.: Estrogen formation in the brain.
Am. J. Obstet. Gynecol. 114, 454 (1972).
195. SAMUELS, L.T., SWEAT, M.L., LEVEDAHL, B.H., POTTNER, M. and HELMREICH, M.L.: Metabolism of testosterone by livers of different species of animals.
J. Biol. Chem. 183, 231 (1950).
196. SAENGER, P., SHANIES, D.D. and NEW, M.I.: Influence of medroxyprogesteroneacetate on testosterone metabolism by cultured human fibroblasts: A model for drug-steroid interaction.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 760 (1973).
197. SANDBERG, E.C., JENKINS, R.C. and TRIFON, H.M.: Biosynthetic studies of human ovarian arrhenoblastomatous tissue in vitro. II. Formation of androgens from dehydroisoandrosterone sulfate.
Steroids 8, 249 (1966).
198. SANSONE-BAZZANO, G. and REISNER, R.M.: Steroid pathways in sebaceous glands.
J. Invest. Derm. 62, 211 (1974).
199. SANSONE, G. and REISNER, R.M.: Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and normal human skin - a possible pathogenic factor in acne.
J. Invest. Derm. 56, 366 (1971).
200. SANSONE-BAZZANO, G., REISNER, R.M. and BAZZANO, G.: Conversion of testosterone-1,2³H to androstenedione-³H in the isolated hair follicle of man.
J. Clin. Endocrinol. 34, 512 (1972).

201. SANSONE-BAZZANO, G., REISNER, R.M. and BAZUANO, G.:
Metabolism of testosterone by isolated human hair
follicles.
Clin. Res. 19, 169 (1971).
202. SANSONE-BAZZANO, G., REISNER, R.M., CUMMINGS, B. and
BAZZANO, G.: Regional differences in testosterone
metabolism of human hair follicles.
Clin. Res. 19, 28 (1971).
203. SAVARD, K., DORFMAN, R.I., BAGETT, B., FIELDING, L.L.,
ENGEL, L.L., McPHERSON, H.T., LISTER, L.M., JOHNSON, D.
S., HAMBLIN, E.C. and ENGEL, F.L.: Clinical, morpho-
logical and biochemical studies of a virilizing tumor
of the testis.
J. Clin. Invest. 39, 534 (1960).
204. SCHINDLER, A.E.: Steroid metabolism in foetal tissues.
IV. Conversion of testosterone to 5 α -Dihydrotesto-
sterone in human foetal brain.
J. Steroid Biochemistry 7, 97 (1976).
205. SCHINDLER, A.E.: Steroid metabolism in fetal tissue.
III. Conversion of testosterone to 5 α -Dihydrotesto-
sterone in human fetal gonads.
Endokrinologie 67, 289 (1976).
206. SCHINDLER, A.E.: Steroid metabolism in the gonads of a
patient with testicular feminization. II. Metabolism
of C₁₉- and C₁₈-steroids in vitro.
Endokrinologie 67, 14 (1976).
207. SCHINDLER, A.E., EBERT, A. and FRIEDRICH, E.:
Conversion of androstenedione to estrone by human
fat tissue.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 627 (1972).
208. SCHINDLER, A.E. and FRIEDRICH, E.: Steroid metablism
of fetal tissue.
Acta endocrinol. (Kbh.) Suppl. 177, Abstr. 177 (1973).

209. SCHWEIKERT, H.U. and WILSON, J.D.: Regulation of human hair growth by steroid hormones. I. Testosterone metabolism in isolated hairs.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 811 (1974).
210. SCHWEIKERT, H.U. and WILSON, J.D.: Regulation of human hair growth by steroid hormones. II. Androstenedione metabolism in isolated hairs.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 1012 (1974).
211. SCHWEIKERT, H.U., MILEWICH, L. and WILSON, J.D.: Aromatization by isolated human hairs.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 413 (1975).
212. SCOGGINS, R.B., BRIEFER, C. Jr., KLIMAN, B.: Plasma testosterone levels and acne vulgaris, abstracted.
Clin. Res. 13, 232 (1965).
213. SCOTT, W.W. and WADE, J.C.: Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate.
J. Urol. 101, 81 (1969).
214. SHANIES, D.D., HIRSCHHORN, K. and NEW, M.I.: Metabolism of testosterone-¹⁴C by cultured human cells.
J. Clin. Invest. 51, 1459 (1972).
215. SHARP, F., HAY, J.B. and HODGINS, M.B.: Metabolism of androgens in vitro by human foetal skin.
J. Endocr. 70, 491 (1976).
216. SIITERI, P.K. and WILSON, J.D.: Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man.
J. Clin. Invest. 49, 1737 (1970).
217. SIITERI, P.K. and WILSON, J.D.: Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 113 (1974).

218. SMITH, O.W., OFNER, P. and VENA, R.L.: In vitro conversion of testosterone-4-¹⁴C to androgens of the 5 α -androstane series by a normal human ovary. Steroids 24, 311 (1974).
219. SMITH, O.W. and ZUCKERMAN, N.C.: Estrogen biosynthesis from testosterone-4-¹⁴C by post-ovulatory human ovaries. Comparison between the corpus-Luteum ovary and its partner. Steroids 22, 379 (1973).
220. STAIB, W.: Der intracelluläre Testosteronstoffwechsel. Quantitative Bestimmung von Testosteron im Harn. 13. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Würzburg vom 2.-4. März 1967: in: Das Testosteron. Die Struma, S. 32. Hers.: E. Klein. Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1968.
221. STEWART, M.E., POCHI, P.E., STRAUSS, J.S., WOTIZ, H.H. and CLARK, S.J.: In-vitro metabolism of (³H)-testosterone by scalp and back skin: Conversion of testosterone into 5 α -androstane-3 β -17 β -diol. J. Endocr. Metab. 72, 385 (1977).
222. STRICKLAND, A.L. and FRENCH, F.S.: Absence of response to dihydrotestosterone in the syndrome of testicular feminization. J. Clin. Endocrinol. 29, 1284 (1969).
223. SWEAT, M.L., SAMUELS, L.T. and LUMRY, R.: Preparation and characterization of the enzyme which converts testosterone and androstenedione. J. Biol. Chem. 185, 75, (1950).
224. TAKAYASU, S. and ADACHI, K.: The conversion of testosterone to 17 β -hydroxy-5 α -androstan-3-one (dihydrotestosterone) by human hair follicles. J. Clin. Endocrin. Metab. 34, 1098 (1972).
225. TAKENAKA, J., GOTO, H., KOHORA, H. and NAKADA, F.: Formation of 5 α -dihydrotestosterone and other 5 α -reduced metabolites from testosterone-¹⁴C by human

- testicular tissues.
Yonago Acta Med. 18, 154 (1974).
226. TAMM, J.: Der Testosteronstoffwechsel beim Menschen.
Biosynthese des Testosterons.
Dtsch. med. Wschr. 92, 1983 (1967).
227. TAMM, J.: Der Testosteronstoffwechsel beim Menschen.
Testosteron im Plasma und Testosteron-Produktionsraten.
Dtsch. med. Wschr. 92, 2037 (1967).
228. TAMM, J.: Der Testosteronstoffwechsel beim Menschen.
Der periphere Stoffwechsel des Testosterons.
Dtsch. med. Wschr. 92, 2080 (1967).
229. TAMM, J. und VOIGT, K.D.: Einige klinisch relevante
Ergebnisse der neueren Androgenforschung.
Schweiz. med. Wschr. 101, 1078 (1971).
230. TAN, S.Y., ANTONIPILLAI, I. and MURPHY, B.E.P.:
Inhibition of testosterone metabolism in the human
prostate.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 936 (1974).
231. THOMAS, J.P. and OAKE, R.J.: Androgen metabolism in
the skin of hirsute women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 19 (1974).
232. VOIGT, W., FERNANDEZ, E.P. and HSIA, S.L.:
Transformation of testosterone into 17 β -hydroxy-5 α -
androstan-3-one by microsomal preparations of human skin.
J. Biol. Chem. 245, 5594 (1970).
233. VOIGT, K.-D., HORST, H.-J. and KRIEG, M.:
Androgen metabolism in patients with benign prostatic
hypertrophy.
Vitam. and Horm. 33, 417 (1975).
234. WALLACE, E.Z. and LIEBERMAN, S.: Biosynthesis of dehy-
droisoandrosterone sulfate by human adrenocortical tissue.
J. Clin. Endocr. 23, 90 (1963).

235. WALSH, P.C., MADDEN, J.D., HARROD, M.J., GOLDSTEIN, J.L.,
McDONALD, P.C. and WILSON, J.D.: Familial incomplete
male pseudohermaphroditism, Type 2. Decreased dihydro-
testosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal
hypospadias.
New Engl. J. Med. 291, 944 (1974).
236. WEST, C.D. and SAMUELS, L.T.: The metabolism of testo-
sterone and related steroids by kidney tissue.
J. Biol. Chem. 190, 827 (1951).
237. WILKINS, L.: The diagnosis and treatment of endocrine
disorders in childhood and adolescence.
Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1950, p 272.
238. WILSON, J.D.: Recent studies on the mechanism of
action of testosterone.
New Engl. J. Med. 287, 1284 (1972).
239. WILSON, J.D.: Dihydrotestosterone formation in cul-
tured human fibroblasts: comparison of cells from nor-
mal subjects and patients with familial incomplete
male pseudohermaphroditism, type 2.
J. Biol. Chem. 250, 3498 (1975).
240. WILSON, J.D., BRUCHOVSKY, N. and CHATFIELD, J.N.:
Intranuclear localization of testosterone-1,2-³H in
rat prostate.
Exc. Med. Int. Congr. Ser. No. 184, 17 (1969).
241. WILSON, J.D. and GLOYNA, R.E.: The intranuclear
metabolism of testosterone in the accessory organs of
reproduction.
Recent Progr. Horm. Res. 26, 309 (1970).
242. WILSON, J.D. and WALKER, J.D.: The conversion of
testosterone to 5 α -androstane-17 β -ol-3-one (dihydrotesto-
sterone) by skin slices of man.
J. Clin. Invest. 48, 371 (1969).
243. WOTIZ, H.H., DAVIS, J.W., LEMON, H.M. and GUT, M.:
Studies in steroid metabolism. V. The conversion of

- testosterone-4-C¹⁴ to estrogens by human ovarian tissue.
J. Biol. Chem. 222, 487 (1956).
244. WOTIZ, H.H. and LEMON, H.M.: Studies in steroid metabolism. I. Metabolism of testosterone by human prostatic tissue slices.
J. Biol. Chem. 206, 525 (1954).
245. WOTIZ, H.H., MESCON, H., DOPPEL, H. and LEMON, H.M.: The in vitro metabolism of testosterone by human skin.
J. Invest. Dermatol. 26, 113 (1956).
246. WOTIZ, H.H., RICHTERICH, R., van BAERLE, R.R. and LEMON, H.M.: Studies in steroid metabolism. III. Metabolism of testosterone by human serum.
J. Biol. Chem. 213, 969 (1955)
247. WOTIZ, H.H., ZISKIND, B.S., LEMON, H.M. and GUT, M.: Studies in steroid metabolism. IV. Evidence for the formation of a water-soluble conjugate during in vitro incubations of human tissue with testosterone.
Biochim. Biophys. Acta 22, 266 (1956).

Herrn Professor Dr. med. H. J. K A R L, kom. Direktor der
II. Medizinischen Klinik der Universität München

danke ich sehr herzlich

für die freundliche Beratung und Ermunterung bei der Abfas-
sung dieser Arbeit und für die Korrektur.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. L. R A I T H danke ich für die
Überlassung des Themas und die Betreuung zu Anfang.

Lebenslauf:

Am 9. 1. 1945 wurde ich als einziges Kind von Frau Gertrud T h o m a s, Arbeiterin - nun im Ruhestand und des SS - Unterscharführer Amankara Ablajew, vorher Sprachstudent, aus Turkestan, UdSSR, in Breslau geboren.

Ich besuchte fünf Jahre lang die Volksschule in Gaiendorf und Vilsbiburg und neun Jahre lang als Fahrschülerin die Oberrealschule in Landshut.

Nach dem Abitur leistete ich ein freiwilliges soziales Jahr am Collegium Augustinum in München ab. Danach begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität München mit dem Studium der Humanmedizin. Im Wintersemester 1967/68 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung mit der Note II ab, im Sommersemester 1971 die ärztliche Vorprüfung ebenfalls mit der Note II, im Wintersemester 1974/75 die ärztliche Prüfung mit dem Urteil "sehr gut".

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich an der zweiten medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München, Pappenheimstraße, Chefarzt Dr. Walchner, an der ersten chirurgischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing, Chefarzt Dr. Schmid und an der Kinderabteilung des Krankenhauses München-Harlaching, Chefarzt Prof. Dr. Pache, ab. Im April 1976 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit dem 1. 9. 1976 bin ich am Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing, Chefarzt Prof. Dr. Langer, als Assistenzärztin tätig.

